

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. M. Böhm

Einfluss obstruktiver und zentraler Apnoen auf die ventrikuläre Repolarisation bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020

vorgelegt von:

Susanne Marie Illing

geb. am: 22.11.1989, in Simmern/Hunsrück

Tag der Promotion: 15.03.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Böhm
Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq

*Meiner Mutter Ruth und meinem Vater Günther, sowie meinen Geschwistern
Karl-Günther, Dorothea, Wolfgang, Manfred und Bernhard.*

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung

- 1.1 Abstract (englisch)
- 1.2 Abstract (deutsch)

2. Einleitung

- 2.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen
 - 2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe
 - 2.1.2 Zentrale Schlafapnoe
 - 2.1.3 Diagnostik
- 2.2 Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei kardiologischen Patienten
 - 2.2.1 Prävalenz von SBAS bei Patienten mit arterieller Hypertonie
 - 2.2.2 Prävalenz von SBAS bei Patienten mit Vorhofflimmern
 - 2.2.3 Prävalenz von SBAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- 2.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen und plötzlicher Herztod bei schlafbezogenen Atmungsstörungen
- 2.4 Akuter Einfluss von obstruktiven respiratorischen Ereignissen und zentralen respiratorischen Ereignissen auf das Herz
- 2.5 Einfluss von OSA auf die ventrikuläre Repolarisation
 - 2.5.1 Allgemeiner Zusammenhang zwischen ventrikulärer Repolarisation und Rhythmusstörungen
 - 2.5.2 Einflüsse von OSA auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation
- 2.6 Ausgangssituation und Zielsetzung

3. Material und Methodik

- 3.1 Patientenselektion
- 3.2 Ambulante Polygraphy
- 3.3 Epworth Sleepiness Scale
- 3.4 Auswertung der Polygraphie-Daten
- 3.5 EKG-Analyse
- 3.6 Statistik

4. Ergebnisse

- 4.1 Akute Auswirkungen von obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignissen auf die ventrikuläre Repolarisation bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe

5. Diskussion

- 5.1 Einordnung der Versuchsergebnisse in den Gesamtkontext
 - 5.1.1 Verlängerung der kardialen Repolarisation als Marker für ventrikuläre Rhythmusstörungen
 - 5.1.2 Verlängerung der transmuralen Dispersion der Repolarisation als Marker für ventrikuläre Rhythmusstörungen
- 5.2 Einfluss obstruktiver Apnoen auf die Repolarisation in Assoziation mit unseren Ergebnissen
 - 5.2.1 Einfluss negativer intrathorakaler Druckschwankungen während obstruktiver respiratorischer Ereignisse auf die ventrikuläre Repolarisation
 - 5.2.2 Einfluss des autonomen Nervensystems während obstruktiver respiratorischer Ereignisse auf die Repolarisation
- 5.3 Einfluss zentraler Apnoen auf die Repolarisation in Assoziation mit unseren Ergebnissen
 - 5.3.1 Einfluss des autonomen Nervensystems bei zentralen respiratorischen Ereignissen
- 5.4 Einfluss von CPAP bei OSA auf die kardiale Repolarisation
 - 5.4.1 Einfluss von CPAP auf VHF bei OSA
 - 5.4.2 Einfluss von CPAP bei OSA auf die ventrikuläre kardiale Repolarisation
- 5.5 Limitationen
- 5.6 Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Abkürzungsverzeichnis

8. Publikation

- 8.1 Publikation
- 8.2 Poster und Vorträge

9. Dank

10. Lebenslauf - Curriculum Vitae

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract (englisch)

Background. During sleep, respiration can be disrupted due to upper airway obstruction, central dysregulation of respiratory control, and hypoventilation. The typical breathing abnormalities are obstructive sleep apnea and central sleep apnea or Cheyne–Stokes respiration. Obstructive as well as central sleep apnea is associated with increased occurrence of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Continuous positive airway pressure (CPAP) withdrawal in patients with obstructive sleep apnea is associated with the prolongation of cardiac repolarisation and transmural dispersion during normal breathing at daytime, which may explain in part the increase in sudden cardiac death. Additionally, in patients with obstructive sleep apnea, ventricular ectopic beats occur more frequently during the apneic phases than during hyperpnea. By contrast, in patients with central sleep apnea or Cheyne–Stokes respiration, ventricular ectopic beats most likely occur during the hyperpneic phase in between the apneas. These clinical observations suggest that conditions temporally directly associated with obstructive apneas, but not with central apneas, may contribute to increased arrhythmogenesis in sleep apnea patients.

Methods and Results. In 14 patients with mixed sleep apnea, duration (RT-intervals) and dispersion of ventricular repolarisation ($T_{\text{peak-to-}T_{\text{end}}}$ interval [TpTe]) were determined during central apneas compared to obstructive apneas to identify the influence of obstructive apneas versus central apneas on ventricular repolarisation. The patients underwent ambulatory sleep apnea-screening with combined Holter ECG. Nocturnal ECG recordings were analyzed. Therefore, the RT interval and the TpTe interval were measured as the time interval in milliseconds. The corrected RT (RT_c) and TpTe ($TpTe_c$) was calculated using the Bazett formula. All measurements were made manually by blinded observers.

Obstructive apneas resulted in a prolongation in RT_c and $TpTe_c$ interval at the end of the apneic phase. The observed changes in ventricular repolarisation were completely reversible within 2 ± 1 min. RT_c and $TpTe_c$ during normal breathing did not differ. By contrast, central apneas of comparable duration and comparable desaturation in the same 14 patients with mixed SA did not result in similar changes in RT_c and $TpTe_c$ intervals.

Conclusion. Obstructive apneas in patients, but not central apneas in patients prolonged RT intervals and increased dispersion of ventricular repolarisation. As central apneas did not disturb ventricular repolarisation, increased arrhythmogenesis in central sleep apnea patients

may be attributed to other mechanisms not directly associated to nocturnal central apneas like neurohumoral derangements during day or structural remodeling changes.

1.2 Abstract (deutsch)

Einleitung. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie deren Komplikationen beteiligt. Die Atmung kann während des Schlafes durch Obstruktion der oberen Atemwege, zentraler Dysregulation der Atmung oder Hypoventilation gestört werden. Die Hauptvertreter der SBAS sind Obstruktive Schlafapnoe (OSA) und Zentrale Schlafapnoe (ZSA) oder Cheyne-Stokes Atmung (CSA). OSA sowie ZSA sind mit dem vermehrten Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert. Die vornehmlich auftretenden nächtlichen ventrikulären Rhythmusstörungen kommen vor allem bei OSA, weniger eindeutig bei ZSA, vor. Diese klinischen Beobachtungen legen nahe, dass während obstruktiver Apnoen, nicht aber während zentraler Apnoen, transiente arrhythmogene Veränderungen auftreten, die bei der Entstehung von Rhythmusstörungen bei Patienten mit OSA eine Rolle spielen. Bis jetzt haben nur wenige Studien den Fokus ihrer Untersuchungen auf die Analyse der ventrikulären Repolarisation nachts während des Schlafs gelegt.

Methoden und Ergebnisse. Bei 14 Patienten mit gemischter Schlafapnoe wurde die Dauer der Repolarisation (RT-Intervall) und die ventrikuläre Dispersion ($T_{\text{peak-to-T}_{\text{end}}}$ -Intervall [TpTe]) während zentraler und während obstruktiver respiratorischer Ereignisse gemessen, um den Einfluss von zentralen versus obstruktiven Apnoen auf die ventrikuläre Repolarisation zu identifizieren. Die Patienten unterzogen sich einem ambulanten Schlafapnoe-Screening mit kombiniertem Holter EKG. Nächtliche EKG-Aufnahmen wurden analysiert, dabei wurde das RT-Intervall und das TpTe Intervall als das Zeitintervall in Millisekunden gemessen. Die korrigierte RT (RT_c) und TpTe ($TpTe_c$) Zeit wurde mittels Bazett Formel berechnet. Die EKG-Analysen wurden verblindet und manuell durchgeführt.

Obstruktive respiratorische Ereignisse resultierten in einer Verlängerung des RT_c und des $TpTe_c$ Intervalls am Ende der Apnoe-Phasen. Diese Veränderungen der Repolarisationsmarker waren innerhalb von 2 ± 1 Minuten komplett reversibel. Während normaler Atmung und während zentraler Apnoen mit vergleichbarer Sauerstoffsättigung konnten keine Veränderungen in der Repolarisation festgestellt werden.

Schlussfolgerung. Obstruktive respiratorische Ereignisse führten zur Verlängerung der ventrikulären Repolarisation und zur Verlängerung der transmuralen Dispersion der Repolarisation. Da zentrale respiratorische Ereignisse keine Veränderung der Repolarisationsmarker hervorriefen, muss man davon ausgehen, dass andere Ursachen, wie z.B. neurohumorale Störungen während des Tages oder strukturelle Remodeling-Prozesse für

das vermehrte Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen bei ZSA eine bedeutende Rolle spielen.

2. Einleitung

2.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) gehören zu einer Gruppe von Erkrankungen, die zur Störung des nächtlichen Schlafrhythmus führen und des Weiteren als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Folgekomplikationen gelten. (1-4) Repetitive Verlegungen der oberen Atemwege, zentrale Regulationsstörungen des Atemzentrums oder Phasen der Hypoventilation können Mechanismen der SBAS sein. (2) Die häufigsten Formen der SBAS sind die obstruktive Schlafapnoe (OSA) und die zentrale Schlafapnoe (ZSA) mit oder ohne Cheyne-Stokes Atmung (CSA). (2) Bei den meisten Patienten treten sowohl obstruktive als auch zentrale respiratorische Ereignisse während der Nacht auf. Daher wird die SBAS anhand des am häufigsten auftretenden respiratorischen Ereignisses in prädominant obstruktiv oder prädominant zentral klassifiziert. (5) Die Prävalenz von OSA ist höher als die von ZSA und kommt in der Allgemeinbevölkerung sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) vor, wohingegen ZSA vor allem mit HI assoziiert ist. (6) Die genaue Definition einer Apnoe ist das Sistieren des Luftflusses an Mund und Nase für mindestens 10 Sekunden mit Reduktion des Atemzugvolumens um mehr als 90%. Bei der Hypopnoe kommt es zu einer Reduktion des Atemzugvolumens um 50% bis 90% für mindestens 10 Sekunden und zusätzlich entweder zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung (SO_2) $\geq 3\%$ oder der Beendigung der Hypopnoe durch ein Aufweckreaktion (Arousal) aus dem Schlaf. (5,7,8). Der Schweregrad der SBAS wird über die Anzahl der Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI]) angegeben. Laut der American Academy of Sleep Medicine wird OSA in leicht (AHI 5-15), mittelschwer (AHI 16-30) oder schwer (AHI > 30) eingeteilt. (5)

2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe

OSA ist charakterisiert durch repetitive obstruktiv respiratorische Ereignisse während des Schlafes. Aufgrund eines Tonusverlustes der Pharynxmuskulatur während des Schlafes kommt es zu einer Verlegung der oberen Atemwege. Frustrane Atembemühungen des Patienten gegen die verlegten oberen Atemwege führen nicht nur zu Hypoxie und Hyperkapnie sondern auch zu ausgeprägten intrathorakalen Druckschwankungen. Insbesondere während der frustranen

Inspiration können intrathorakale Drücke von bis zu -80mbar erreicht werden. (siehe Abb. 2.1)
 (9) Diese atemsynchronen intrathorakalen Druckschwankungen sind mit einer deutlichen Zunahme des kardialen transmuralen Druckgradienten verbunden. Diese können, zusammen mit der intermittierenden Hypoxie und Hyperkapnie, Stress auf das Herz ausüben. Außerdem führen die intermittierenden obstruktiv respiratorischen Ereignisse zu abrupten Weckreaktionen (Arousals) und so zu einer akuten und chronischen Aktivierung des autonomen Nervensystems. (1)

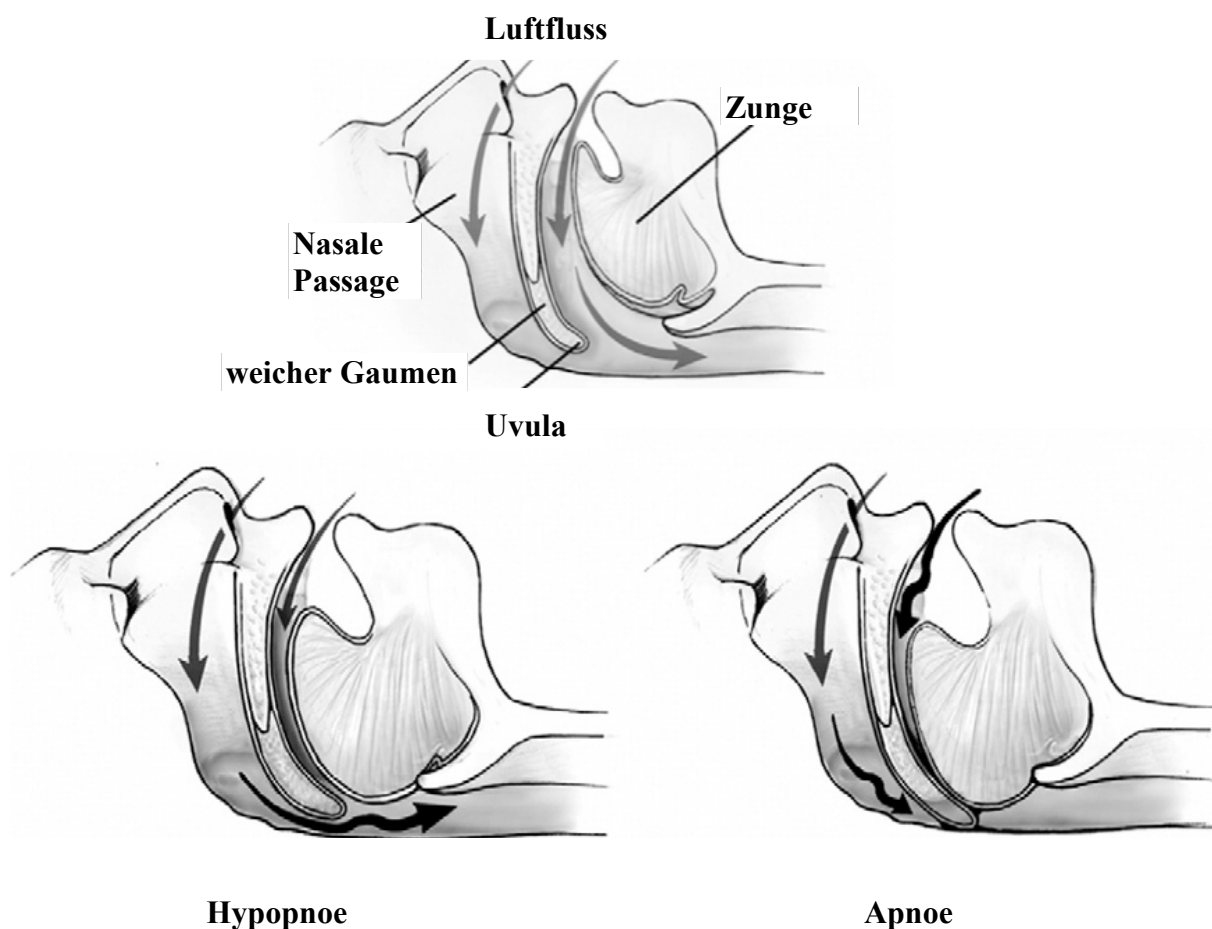


Abb.2.1: Teilweise und komplette Obstruktion der oberen Atemwege resultieren in Hypopnoe und Apnoe. (231)

Von einem Obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) wird dann gesprochen, wenn mit der Funktionsstörung weitere Symptome auftreten, wie Hypersomnolenz, Japsen oder nach Luft Ringen während des Schlafes (mindestens zwei Episoden), mehrmaliges Erwachen, nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit oder Konzentrations- und Erinnerungsschwäche. (5,10)

Die Apnoe-Episoden müssen in Rapid Eye Movement (REM) und Non-REM Schlafphasen beobachtet und unterschieden werden, da Apnoephasen beim Einschlafen und am Beginn von REM Episoden nicht pathologisch sind und somit auch isolierte Atemaussetzer bei gesunden Schläfern vorkommen können (11).

Übergewicht ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung und Progression der OSA. (12) Der Effekt für die begünstigte Entstehung beruht vor allem auf der Halsumfangsvermehrung und Fetteinlagerungen in den oberen Atemwegen. (13-17) Bei stark fettleibigen Individuen (durchschnittlicher BMI 47 kg/m²) kann die Prävalenz für OSA 40 % bis 90 % betragen. (18) Kasai et al. beschreiben als weiteren möglichen Risikofaktor für die Entstehung von OSA Flüssigkeitsverschiebungen („fluid shift“) aus den Beinen in die Nackenregion und in das peripharyngeale Weichteilgewebe. Somit steigt der Gewebedruck um den Pharynx und eine Obstruktion des Pharynx wird begünstigt. (19) Zu ähnlichen Ergebnissen verweisen auch Redolfi et al. (20) und Yumino et al. (21) Diese Beobachtungen suggerieren, dass Flüssigkeitsverschiebungen aufgrund von HI ein Risikofaktor für die Entwicklung von OSA darstellt. (19)

Bei Männern steigt die Neigung zum Kollaps der oberen Atemwege mit dem Alter an. (22,23) Eine größere Rolle als das Alter spielt jedoch die Geschlechtszugehörigkeit: die Prävalenz der OSA bei Männern ist zwei bis dreimal höher als bei Frauen. (24,25)

Ebenso spielt die Interaktion zwischen skelettalen Anomalien (26,27) und das den Pharynx umgebende Weichteilgewebe eine Rolle (28), welche wiederum zur Einengung des Pharynx führen können und somit eine Obstruktion der Atemwege begünstigen. (29)

Bei Patienten mit HI und mit Vorhofflimmern (VHF) ist das Symptom der Tagesschläfrigkeit selten. (60,256) Bezüglich dieser Patienten deuten vielmehr die Therapierefraktärität einer arteriellen Hypertonie, einer HI oder beispielsweise des VHF auf das Vorliegen einer OSA. (30) Zusätzlich spielt die Fremdanamnese eine entscheidende Rolle. Lautes Schnarchen und Atemaussetzer werden häufig beobachtet. (10) Abnorme Bewegungen, wie kleine Armbewegungen bis zu ausladenden Schlägen aller vier Extremitäten werden unbewusst durchgeführt und durch die Fremdanamnese erörtert. (10, 31) Schnarchen begünstigt die Entstehung des Syndroms, da Schnarcher im Vergleich zu Nicht-Schnarchern oft einen engeren Pharynx haben, unabhängig von Gewicht oder atembezogenen Schlafstörungen. Schnarchen per se bedeutet jedoch nicht gleich OSA. (32) Nur wenn Schnarchen mit niedrigen SO₂-Werten und Hypoventilation einhergeht (obstruktives Schnarchen), trägt es zu OSA bei. (5)

2.1.2 Zentrale Schlafapnoe

Bei der ZSA kommt es zu repetitiven Apnoe- oder Hypopnoe-Episoden während des Schlafes. Hierbei spielt nicht eine Verlegung der oberen Atemwege sondern vielmehr ein zentrales Ausbleiben des Atemantriebes eine entscheidende Rolle. Damit einhergehend sind Abfälle der SO_2 , wiederkehrende Arousals und Symptome wie Tagesmüdigkeit oder Insomnie. (32) Definitionsgemäß müssen die Patienten mindestens 5 zentrale respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf aufweisen. (6) Die ZSA kann auch mit dem Atemmuster der CSA auftreten. Charakteristisch zeigt sich dabei ein zyklisches, sich wiederholendes Atemmuster mit periodischem Auftreten von Apnoen oder Hypopnoen im Wechsel mit hyperpnoeischen Phasen, welche graduierend aufsteigend und abfallend sind. (32-35) ZSA mit CSA kommt in der Regel bei Patienten mit kardialer Dysfunktion z.B. bei schwerer HI vor (36-38) oder wird durch zerebrovaskuläre Pathologien getriggert. (39)

Außer Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche gibt es keine typischen klinischen Symptome bei wachen ZSA Patienten. (10) Übergewicht spielt bei der Entstehung einer ZSA nur eine untergeordnete Rolle (10) und Schnarchen kommt wesentlich seltener vor als bei OSA Patienten. (40) Klinische Zeichen für ZSA sind eher schlanke Patienten ab der 6. Lebensdekade mit HI. Rhythmusstörungen wie VHF und Hypokapnie ($\text{pCO}_2 < 38 \text{ mmHg}$) sind häufige Begleiterscheinungen. (41) Untypische Atemmuster durch CSA während des Schlafes kann von Bettnachbarn beobachtet werden. (40) Da die oben genannten Symptome von Symptomen einer HI jedoch kaum zu unterscheiden sind, wird häufig bei vorhandener HI nicht zusätzlich an das Vorliegen einer ZSA gedacht (6)

2.1.3 Diagnostik

Die evidenzbasierte Stufendiagnostik der SBAS umfasst die schlafspezifische Anamnese mit standardisierten Fragebögen sowie die klinische und apparative Diagnostik. (30) Standardisierte Fragebögen sollen die Vortestwahrscheinlichkeit für positive Befunde in der Polygraphie (PG) und Polysomnographie (PSG) erhöhen. Zu diesen Screeningmethoden gehören beispielsweise die Epworth Sleepiness Scale (42) und der Berlin Fragebogen zur Quantifizierung der Tagesschläfrigkeit. (43) Es muss jedoch bedacht werden, dass die Fragebögen bei vielen kardiovaskulär vorerkrankten Patienten nicht hilfreich sind. (42,44)

Goldstandard zur Diagnostik der Schlafapnoe stellt die PSG in einem Schlaflabor dar. (5,30) In der PSG werden eine Vielzahl physiologischer Parameter gemessen, wie die Elektroenzephalographie (EEG), die Elektrookulographie (EOG), die Elektrokardiographie (EKG), die Kinn- und Bein- Elektromyographie (EMG), die Registrierung der Körperposition, die Fingerpulsoximetrie, die Messung des Atemflusses und Messungen der thorako-abdominellen respiratorischen Atemanstrengungen. Diese Parameter stehen unter ständiger Beobachtungen eines Assistenten des Schlaflabors. (30)

Eine teure PSG kann angesichts der ökonomischen Zwänge keinesfalls für jeden klinischen Verdachtsfall der Goldstandard in der Erstdiagnostik einer Schlafapnoe sein. Aus diesem Grund sollten einfach durchzuführende, valide ambulant einsetzbare Methoden zur Erkennung der Schlafapnoe eingesetzt werden. (45) Zu den ambulant einsetzbaren Methoden gehört die kardiorespiratorische PG. (30) Ziel dieses Verfahrens ist es, die Prätestwahrscheinlichkeit für eine positive Schlaflaboruntersuchung auf über 90% zu erhöhen und eine behandlungsbedürftige SBAS schon im Vorfeld mit ausreichender Sicherheit auszuschließen. (45) Laut den Empfehlungen der „Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine“ sollte die PG zur Diagnostik der Schlafapnoe eingesetzt werden, wenn eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit im Hinblick auf moderate bis schwere OSA besteht, wenn eine Immobilität oder schwerste Krankheit besteht, die den Transport der Patienten in ein Schlaflabor unmöglich macht oder wenn die Behandlung einer Schlafapnoe überprüft werden soll, die mit einer alternativen Methode (nicht continuous positive airway pressure (CPAP) Therapie) therapiert wird. (46) Die ambulante PG weist mindestens vier Kanäle auf, die den Atemfluss, die Atembewegungen an Thorax und Abdomen, ein EKG und die SO₂ aufzeichnen. (59) Obwohl weder EEG, EOG noch EMG abgeleitet werden, scheint die PG eine adäquate Methode zu sein eine Schlafapnoe mit hoher Spezifität und Sensitivität zu diagnostizieren. Zudem scheint sie einfach und sicher zu Hause durchführbar zu sein sowie eine kosteneffektive Alternative zur PSG zu sein. (30,46)

2.2 Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei kardiologischen Patienten

Die Prävalenz von SBAS in der Allgemeinbevölkerung ist abhängig von Alter, BMI, Geschlecht sowie kardialen und nicht kardialen Begleiterkrankungen. Bei Erwachsenen zwischen 50-70 Jahren liegt diese bei 9-7 % für eine mindestens mittelschwere SBAS. (47) Jedoch sind insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen überdurchschnittlich häufig von SBAS betroffen. Bei 30 % aller Hypertoniker (48), 50 % aller Patienten mit HI (33) und 60 % aller Patienten mit VHF lässt sich eine relevante SBAS nachweisen. (49)

2.2.1 Prävalenz von SBAS bei arterieller Hypertonie

Eine unbehandelte schwere OSA führt zur manifesten arteriellen Hypertonie (50) und ist der häufigste Auslöser für eine sekundäre arterielle Hypertonie. (51) Die Prävalenz für SBAS bei Hypertonikern beträgt 30-50 %, bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie liegt diese sogar bei bis zu 80 % für SBAS. (48,52) OSA ist assoziiert mit nächtlichen repetitiven postapnoeischen Blutdruckanstiegen und fehlender Nachtabenkung der Blutdruckwerte. (53) Therapeutisch senkt bei OSA-Patienten nur die effektive CPAP Behandlung den Blutdruck. Nächtliche Sauerstofftherapie verhindert zwar die Entsättigungsphasen, hat aber keinen Einfluss auf den Blutdruck. (54).

Bei ZSA ist bisher kein Zusammenhang mit arterieller Hypertonie bekannt und folglich eine Behandlung der ZSA bei erhöhtem Blutdruck nicht empfohlen. (55)

2.2.2 Prävalenz von SBAS bei Vorhofflimmern

Bei OSA Patienten ist das kumulative Auftreten von VHF im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. (56) Bei Patienten mit persistierendem VHF können signifikant häufiger SBAS nachgewiesen werden als bei Patienten mit Sinusrhythmus. (49) Bei vorhandener SBAS ist die Rezidivrate nach initial erfolgreicher Kardioversion (57,58) oder kathetergeführter Pulmonalvenenisolation erhöht. (59) Auch das Ansprechen auf medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei VHF ist bei begleitender SBAS vermindert. (60) Effektive CPAP Therapie konnte in nicht-randomisierten Beobachtungsstudien die

Rezidivrate von Vorhofflimmern nach Kardioversion und Pulmonalvenenisolation bei OSA Patienten senken. (57,59) Wird OSA allerdings nicht durch CPAP behandelt, ist die Rezidivrate nach Pulmonalvenenisolation und rein medikamentöser antiarrhythmischer Therapie annähernd gleich hoch. (61)

Zuletzt untersuchten 2 Studien die Prävalenz von VHF bei SBAS. Ergebnisse von Porthan et al. zeigten ähnlich hohe Prävalenzen für SBAS in der Gruppe mit VHF und einer vergleichbaren Kontrollgruppe. (62) Im Gegensatz dazu zeigten Gami et al. eine signifikant höhere Prävalenz für Schlafapnoe bei Patienten mit VHF im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne VHF. (63) Diese Ergebnisse werden von Stevenson et al. unterstützt, die eine hohe Prävalenz für SBAS bei einer relativ jungen Population (durchschnittliches Alter: 55 Jahre) mit paroxysmalem und permanentem VHF ohne strukturelle Herzerkrankung nachwiesen. (64) Außerdem konnte gezeigt werden, dass VHF bei HI Patienten mit Schlafapnoe viermal häufiger vorkam, als bei HI Patienten ohne Schlafapnoe. (33)

2.2.3 Prävalenz von SBAS bei Herzinsuffizienz

SBAS gelten als häufigste Komorbidität bei Patienten mit HI. (33,34,65) Die Prävalenz für OSA bei Patienten mit HI ist höher als die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. (66-68) Auch ZSA ist eine häufige Begleiterscheinung bei HI. (69) Trotz optimaler medikamentöser Einstellung der HI bleibt die Prävalenz für SBAS sehr hoch. (41,67) Mehrere Studienergebnisse zeigen höhere Prävalenzen für ZSA bei vorliegender HI als für OSA bei bekannter HI. (33,34,70) Obwohl Paulino et al. umgekehrte Prävalenzen für OSA und ZSA bei HI feststellten (65), zeigte sich als Gemeinsamkeit, dass ZSA im Vergleich zu OSA vermutlich zur schwerwiegenderen Form der HI führt. (33,34,41,65,70) ZSA scheint dabei ein Marker für den Schweregrad einer HI zu sein und die Symptome der HI zusätzlich zu verschlechtern, trotz regelhafter medikamentöser Stufentherapie. (71,72) OSA hingegen spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie und Progression der chronischen Herzerkrankung (19) und Symptome sowie kardiovaskuläre Konsequenzen scheinen durch CPAP Therapie positiv beeinflusst zu werden. (73) Ob die Therapie der SBAS wirklich die Symptomatik und die Progression einer HI beeinflusst, ist bisher nicht eindeutig belegt. Einerseits wird vermutet, dass durch die Behandlung von OSA und ZSA mittels CPAP und Sauerstofftherapie zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie der HI die linksventrikuläre Pumpfunktion (74), der Blutdruck (75,76) und der klinische Status verbessert wird (77,78), zum anderen ist noch

unklar, ob die CPAP Therapie die Mortalität und die Morbidität bei Patienten mit HI senkt. (79-81). Gegenteilig könnte die Behandlung mit CPAP bei ZSA Patienten sogar durch intrathorakale Druckerhöhungen die kardiale Funktion verschlechtern und als Konsequenz zur Verschlimmerung bis hin zur erhöhten Mortalität bei ZSA mit HI führen. (82-84) Mehrere kleinere Studien weisen darauf hin, dass die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Reduktion der ZSA führt und die Schlafqualität verbessert. (85-87) Bei OSA hingegen zeigt sich keine Abnahme des AHI. (88) Vielversprechend in Bezug auf Compliance und Verhinderung von Zentralen Apnoe/Hypopnoe- Ereignissen klingt derzeit die Stimulation der N. Phrenicus (Remede® System). (89)

2.3 Ventrikuläre Rhythmusstörungen und plötzlicher Herztod bei schlafbezogenen Atmungsstörungen

OSA und ZSA stehen im Verdacht ventrikuläre Rhythmusstörungen und das Vorkommen des plötzlichen Herztods zu triggern. (69) Marin et al. haben in einer prospektiven Langzeitstudie über 10 Jahre hinweg nicht mit dem Tod endende und tödlich verlaufende (Myokardinfarkt, Schlaganfall) kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen männlichen Risikogruppen gleicher BMIs und gleichen Alters mit SBAS untersucht. (4) Bei der Patientengruppe mit schwerwiegender OSA war das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, nicht tödlicher sowie tödlicher, signifikant höher als bei gesunden Probanden und signifikant höher als in der Patientengruppe der mit CPAP therapierten Männer mit schwerwiegendem OSAS. Es wird ein deutlicher Zusammenhang zwischen Schweregrad der OSA und dem Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Folgen angenommen. (4) Des Weiteren ist OSA v.a. mit einem nächtlich auftretenden plötzlichen Herztod assoziiert. Dieser tritt am häufigsten zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens auf. (60) Da in der Allgemeinbevölkerung der plötzliche Herztod vor allem im Verlauf des Tages auftritt (61), kann man von einem kausalen Mechanismus zwischen nächtlichen Atemstörungen und arrhythmogenen Mechanismen ausgehen, die den plötzlichen Herztod bei OSA in der Nacht auslösen. Die Inzidenz steigt mit einer hohen Frequenz der auftretenden Apnoen und Hypopnoen und mit dem Schweregrad der nächtlichen Sauerstoff-Desaturierungen. Bei einem AHI > 20 ist die Mortalität signifikant höher als bei AHI < 20 (siehe Abb. 2.2). (60)

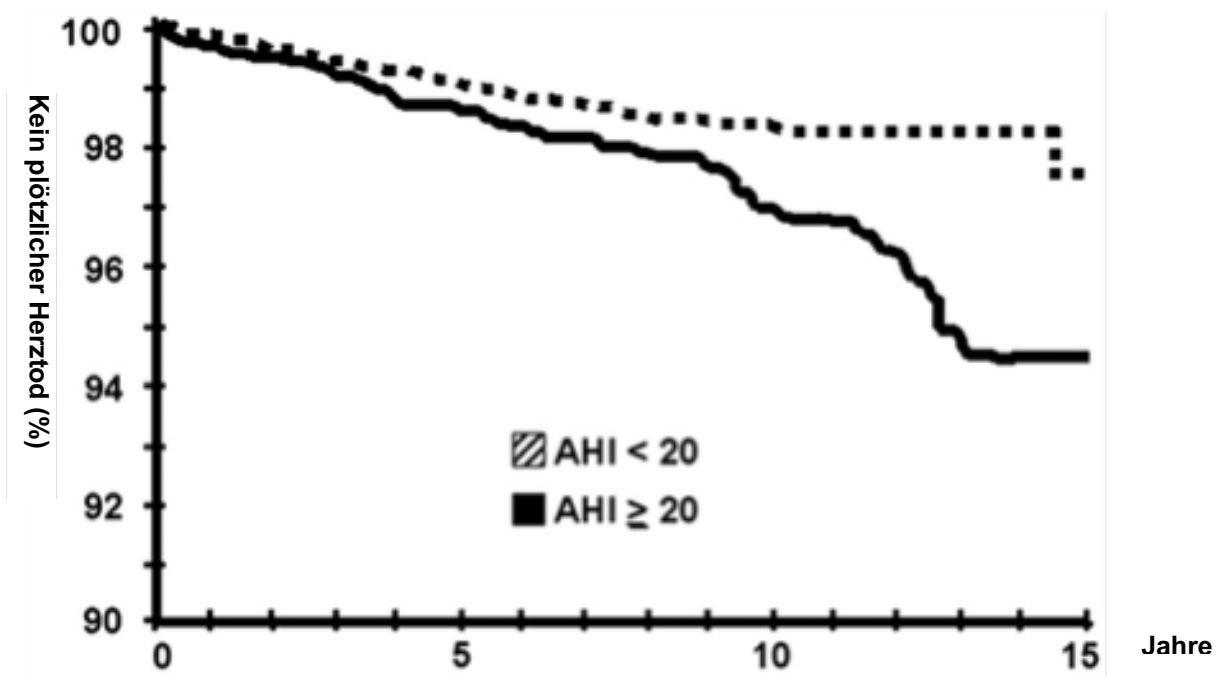


Abb. 2.2: Überleben der gesamten Population der Studie in % bezogen auf den AHI Schwellenwert (AHI <20 vs. AHI ≥20). Bei einem AHI < 20 leben nach 15 Jahren noch 98 % der Studienteilnehmer. Ist der AHI ≥ 20 sind nach 15 Jahren 95 % nicht am plötzlichen Herztod verstorben. Als „Überleben“ gelten Studienteilnehmer, die keinen plötzlichen Herztod erlitten haben bzw. wiederbelebt werden konnten. (60)

1973 untersuchten Lown et al. Tag-Nacht Zyklen im Hinblick auf das Auftreten ventrikulärer Extrasystolen (VES) und nahmen an, dass der Schlaf eine protektive Komponente hat, um sich vor solchen Ereignissen zu schützen. (90) OSA stört die normale Schlafstruktur und könnte somit die protektiven Effekte reduzieren. Das könnte der Grund dafür sein, dass OSA mit einer hohen Frequenz ventrikulärer Ektopien assoziiert ist. (91-93) Diese Frequenz ist bei HI Patienten mit OSA besonders während der obstruktiven Apnoe-Episoden sehr hoch, weniger häufig kommen VES aber in den Hyperpnoe-Phasen vor. (94) Im Vergleich dazu treten VES bei ZSA Patienten nicht während der zentralen Apnoe-Phasen sondern während der intermittierenden Hyperventilations-Phasen auf. (94,95) Diese unterschiedliche zeitliche Verteilung der VES bei OSA und ZSA Patienten spricht dafür, dass verschiedene Mechanismen bei der Entstehung der VES eine Rolle spielen könnten.

Eine Verhinderung der obstruktiven Apnoen durch eine CPAP-Therapie senkt die Frequenz der VES bei OSA Patienten, (96,97) sodass OSA kausal für das vermehrte Auftreten der VES und somit nächtlicher Rhythmusstörungen verantwortlich sein könnte. (94) Ebenso gibt es

Hinweise durch eine Studie von Bitter et al., dass durch Adaptive Servoventilation (ASV) bei ZSA im Rahmen einer HI die vermehrte Notwendigkeit einer Defibrillatortherapie reduziert werden konnte. (98)

Dementsprechend scheinen Apnoe-assoziierte Veränderungen der Blutgase und intrathorakale Druckschwankungen, welche zu strukturellen Veränderungen des Herzens und des autonomen Nervensystems führen, pathophysiologisch für das Auftreten von nächtlichen Rhythmusstörungen bei SBAS beteiligt zu sein. (3,99)

2.4 Akuter Einfluss von obstruktiven respiratorischen Ereignissen und zentralen respiratorischen Ereignissen auf das Herz

Obstruktive Apnoen führen zu transienten und reversiblen Hypoxämien und Kohlendioxidretentionen, sowie starken negativen intrathorakalen Druckschwankungen bis zu -80 mbar während der ineffektiven Inspiration gegen die verlegten oberen Atemwege im Schlaf (9). Dabei kann es zu SO_2 -Abfällen $\leq 60\%$ kommen. Die normalen hämodynamischen und autonomen Regulierungen im Schlaf werden somit gestört. (100) Die Apnoephasen können während des Schlafs wiederholt auftreten und gegen Ende der Apnoen Blutdruckspitzen bis zu 240/130 mmHg auslösen (101). Die Pathomechanismen der OSA führen letztendlich zu hämodynamischem Stress und könnten somit ursächlich für kardiale und vaskuläre Erkrankungen sein. (30)

In Abbildung 2.3 werden die pathophysiologischen Auswirkungen der OSA auf das kardiovaskuläre System dargestellt. Hypoxie und Kohlendioxidretention während einer Apnoe führen zu Aktivitätsveränderungen des Parasympathikus sowie des Sympathikus. Dabei verändert sich die Herzfrequenz, die je nach Überwiegen des jeweiligen autonomen Systems und des Airflows erhöht, erniedrigt oder gleich bleiben kann. (102)

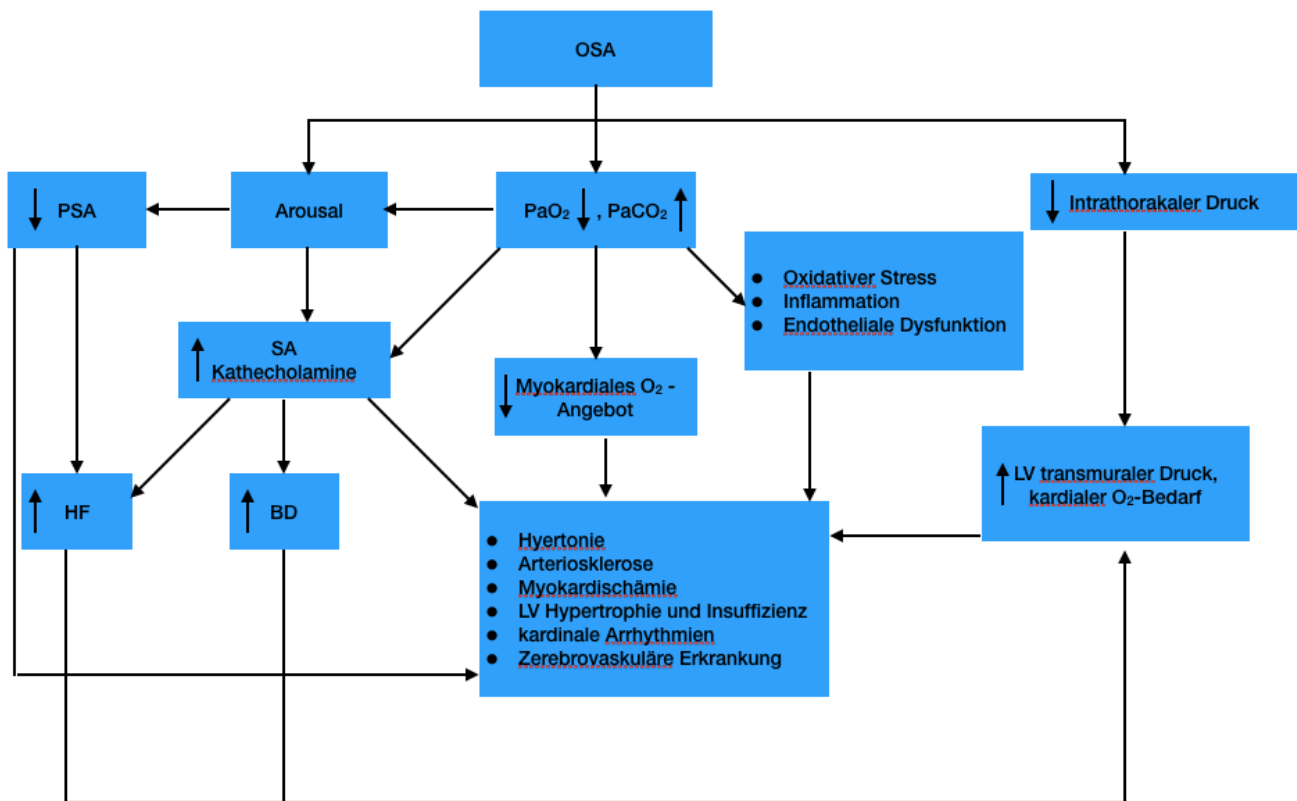


Abb. 2.3: Pathophysiologische Folgen der Obstruktiven Schlafapnoe auf das kardiovaskuläre System. *PSA=Parasympathikusaktivität, PaO₂=Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂=Kohlendioxidpartialdruck. SA=Sympathikusaktivität. HF=Herzfrequenz. BD=Blutdruck. LV=linker Ventrikel. (1)*

Bei einem obstruktiv respiratorischen Ereignis kommt es bei dem Versuch zu atmen zu einem negativen intrathorakalen Druck gegen den geschlossenen Pharynx. Dadurch steigt der linksventrikuläre transmurale Druckgradient zwischen intrakardial und extrakardial an, was die Nachlast erhöht und so zu Hypertrophie führen kann (siehe Abb. 2.4). (75)

Des Weiteren kommt es durch den negativen Druck im Thorax zu einem verstärkten Blutrückfluss zum rechten Herzen (siehe Abb. 2.4), was wiederum die Vorlast für dieses erhöht. Gleichzeitig kommt es auch zur Nachlasterhöhung für das rechte Herz, da durch die Hypoxie während der obstruktiven Apnoe eine pulmonale Vasokonstriktion herbeigeführt wird. Folge ist eine Verschiebung des interventrikulären Septums während der Diastole in den linken Ventrikel hinein. Dadurch wird die linksventrikuläre Füllung erschwert und das Schlagvolumen erniedrigt. (103) Die Hypoxie könnte eventuell auch direkt die Kontraktilität des Herzens und die diastolische Relaxation stören. (104,105) Zudem kommt es während der Apnoen zur Zunahme des vagalen Tonus mit postapnoeischer sympathischer Hyperaktivität. (19) Der Sympathikus führt in der Peripherie zu einer Vasokonstriktion, dadurch erhöht sich wiederum

die Nachlast, was auf Dauer die linksventrikuläre Hypertrophie verstärkt und zur dauerhaften Hypertonie führt. (101) Diese für das kardiovaskuläre System ungünstigen Konsequenzen können durch CPAP teilweise aufgehalten werden. (106)

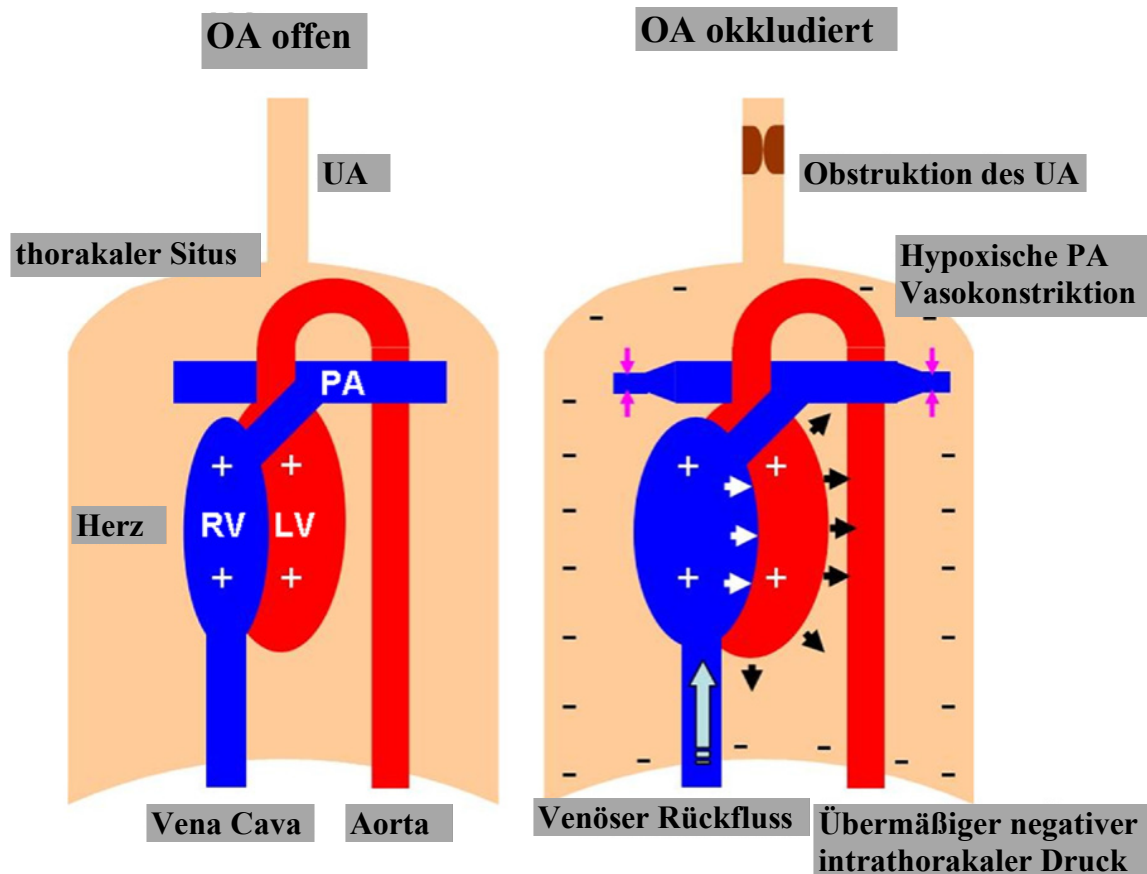


Abb. 2.4: Pathophysiologische Folgen der OSA auf das Herz. Während OSA kommt es zu negativem intrathorakalen Druck, der sich gegen den geschlossenen oberen Atemweg (OA) aufbaut. Dieser erhöht den linksventrikulären (LV) transmuralen Druck (intrakardial minus intrathorakal) und die LV Nachlast. Ebenso führt er zu vermehrten venösen Blutrückfluss, was zu rechtsventrikulärer (RV) Vorlaststeigerung führt, wohingegen OSA-induzierte Hypoxie zu peripheren arteriellen (PA) Vasokonstriktion und pulmonalem Hochdruck führt. Das führt zu erhöhtem Druck im RV und somit zum Verschieben des Septums in den LV während der Diastole. Es kommt zu gestörten LV Füllung und verminderten Schlagvolumen. (19)

Im Gegensatz dazu führen zentrale Apnoen nicht zu intermittierend intrathorakalen Druckschwankungen. (32) Pathophysiologisch spielt sehr wahrscheinlich eine übermäßige respiratorische Antwort auf die CO_2 -Spiegel im Blut eine tragende Rolle. (107) Ein komplexes System aus peripheren und zentralen Chemorezeptoren regulieren über Messungen der arteriellen Blutgaswerte und über negative Feedbackmechanismen den PaCO_2 und den PaO_2

über die Atmung. (108-110) Hohe P_aCO_2 Werte führen leichter zu Hyperventilation, (111) was wiederum zu Hypokapnie führt. (107) Liegt der pCO_2 -Wert somit unterhalb der Schlaf-induzierten Apnoeschwelle, entfällt der durch das Fehlen des P_aCO_2 Anstiegs getriggerte Atemreiz (112) und eine Apnoe wird generiert. (113) Durch einen bisher nicht vollständig verstandenen Pathomechanismus neigen Patienten mit HI zu Hyperventilation. (114,115) Bei der CSA befindet sich der P_aCO_2 unterhalb des Schwellenwertes für eine Apnoe. Ein hypersensitives respiratorisches Kontrollzentrum wird stimuliert, welches wiederum eine Apnoe generiert, um die Hypokapnie zu beseitigen. Der Anstieg des P_aCO_2 wiederum führt folglich zu einer übermäßigen Hyperventilation. Es kommt zum zyklischen Atemmuster der CSA (116,117) mit alternierenden Hyperventilations- und Apnoe-/Hypopnoephasen, zu ausgeprägten Schwankungen der Blutgase und zur Aktivierung des autonomen Nervensystems.

(2)

Bei HI dauert es aufgrund der verminderten kardialen Auswurfleistung länger bis Veränderungen des P_aCO_2 von Chemorezeptoren detektiert werden, was zur respiratorischen Instabilität bei ZSA führt. (118) Ebenso ist die Reaktion des zerebrovaskulären Systems auf sich ändernde P_aCO_2 Werte bei Patienten mit HI und ZSA eingeschränkt, welches die Pufferfunktion vermindert, was wiederum zu inadäquater Regulation von Protonen und P_aCO_2 führt. Daraus resultieren Hypo- und Hyperkapnien und zentrale respiratorische Ereignisse. (6,119) Während der zentralen Apnoen sind daher die Chemostimulation sowie die Sympathikusaktivität, im Gegenteil zu obstruktiven Apnoen, gedämpft. Zusätzlich lassen sich während der zentralen Apnoen keine negativen intrathorakalen Drücke nachweisen und somit kommt es auch nicht zu transmuralen Druckauswirkungen auf das Herz. Unklar ist derzeit noch, ob die ZSA und insbesondere die CSA unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer Herzschiädigung darstellen oder eher Ausdruck der kardialen Dysfunktion sind. (2) (siehe Abb.

2.5)

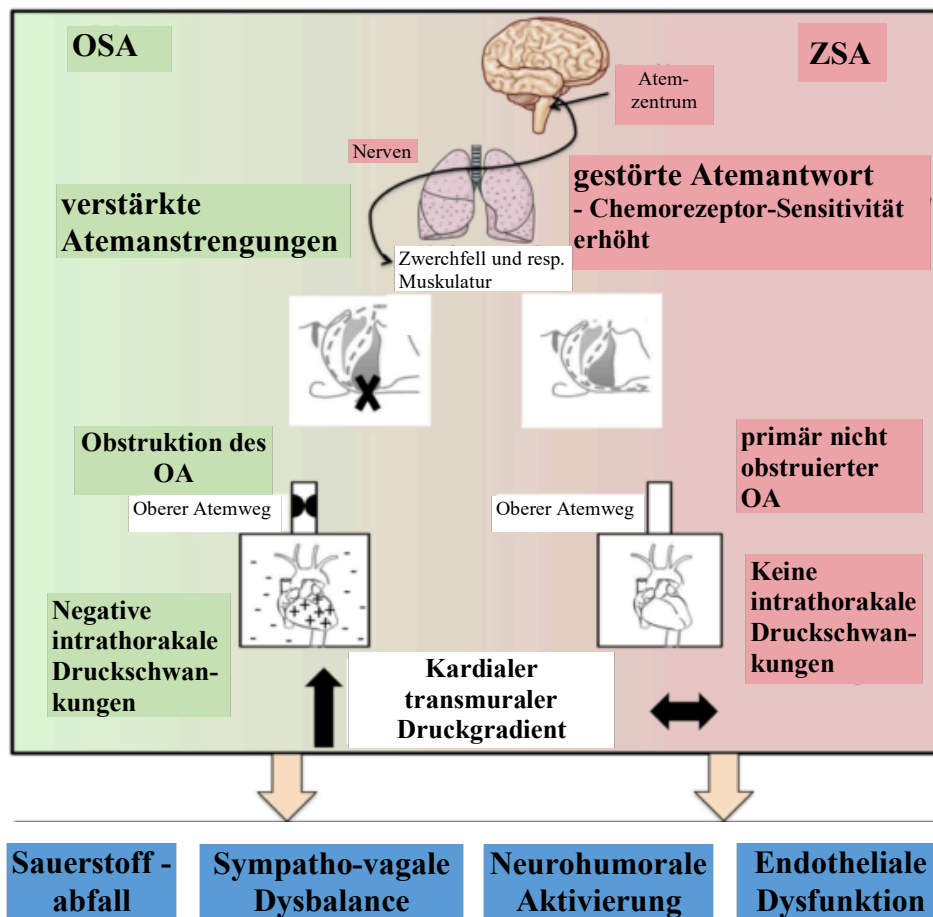


Abb. 2.5) Pathophysiologie der obstruktiven und zentralen Schlafapnoe und der Effekt auf das Herz. Bei obstruktiven Apnoen kommt es durch intrathorakale Druckschwankungen zum Anstieg des transmuralen Druckgradienten des Herzens. Zentrale Apnoen hingegen führen nicht zu negativem intrathorakalen Druck, sodass während der Apnoe kein Druckgradient auf die Herzwand aufgebaut wird. Dennoch führen Apnoen in ihrer Konsequenz zu SO_2 -Abfällen, Dysregulierung des sympathischen Nervensystems, Aktivierung des neurohumoralen Systems sowie Endotheliale Dysfunktion. (2)

2.5 Einfluss von OSA auf die ventrikuläre Repolarisation

2.5.1 Allgemeiner Zusammenhang zwischen ventrikulärer Repolarisation und Rhythmusstörungen

Marker für die ventrikuläre Repolarisation sind das QT-Intervall, die korrigierte QT-Zeit (QT_c), die QT-Dispersion und die transmurale Dispersion der Repolarisation (TDR). (120,121,122) Da sich die kardiale Repolarisation an die Herzfrequenz anpasst, damit beispielsweise die kardialen Myozyten bei steigender Herzfrequenz bereits im repolarisierten Zustand sind bevor eine neue Depolarisationswelle auf die Myozyten trifft, muss das QT-Intervall abhängig von der Herzfrequenz korrigiert werden (QT_c). Erst dadurch kann das QT-Intervall mit weiteren Referenzwerten verglichen werden. (121) Die TDR wird durch das TpTe Intervall angegeben. Das Intervall wird durch die Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle gemessen. (120) Weitere elektrokardiographische Indices für ventrikuläre Arrhythmien sind das Verhältnis von TpTe/QT und TpTe/ QT_c . (123) Eine gesteigerte Sympathikus- und autonome kardiale Aktivität, wie sie bei SBAS vorkommen, könnte zu einer ausgeprägten Heterogenität der ventrikulären Repolarisation führen. (101,124) Die gesteigerte TDR und die verlängerte Repolarisationszeit stehen im Verdacht ventrikuläre Rhythmusstörungen auszulösen. (125,126,127) Die Verlängerung des QT_c Intervalls stellt einen Marker für die verlängerte kardiale ventrikuläre Repolarisation dar. (121,125,128) Beispielsweise kommt es aufgrund von Funktionsverlusten im KCNH2 Gen zum verminderten Einbau von I_{kr} Ionenkanälen im Herzen, sodass es zu einem geringeren Ausstrom von Kalium während der Repolarisation kommt. Dadurch wird die Repolarisation verzögert und das QT-Intervall verlängert. (128,129) Sie führt zu einer erhöhten Vulnerabilität des Myokards, womit das vermehrte Auftreten von frühen Nachdepolarisationen gekoppelt ist und somit ebenso ventrikuläre Tachykardien und das Risiko eines plötzlichen Herztods gesteigert werden. (121, 125,128)

2.5.2 Einflüsse von OSA auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation

Ein potentieller Mechanismus ventrikulärer Arrhythmien und somit auch des plötzlichen Herztodes ist die verlängerte Dispersion der kardialen Repolarisation. (120,123,130) Gesteigerte Sympathikusaktivitäten während abrupter Aufwachreaktionen könnten aufgrund von elektrischen Störungen des Myokards durch Beeinträchtigung der ventrikulären

Repolarisation schwere Arrhythmien bei SBAS triggern und einen plötzlichen Herztod verursachen. (122)

Im Rahmen verschiedener Studien wurden bereits EKG-Veränderungen bei Patienten mit OSA untersucht. Hier hatte man sich bislang stets auf EKG-Registrierungen während des Tages im wachen Rhythmus und normaler Atmung beschränkt. Rossi et al. konnten eine Verlängerung der TDR und der Repolarisation während des Tages bei Patienten, denen CPAP Therapie entzogen wurde, feststellen. (9) Diese Veränderungen könnten zum Teil das erhöhte Auftreten von plötzlichem Herztod bei symptomatischen OSA Patienten erklären. Dahingegen wurden bei Herzinsuffizienz-Patienten mit OSA vor allem nachts ventrikuläre Arrhythmien detektiert, die frühzeitiger als bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne OSA zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators führten. (69) Nach CPAP Entzug bei OSA Patienten konnte tagsüber bei normaler Atmung eine Verlängerung der ventrikulären Repolarisation sowie der TDR festgestellt werden, was ebenfalls teilweise das vermehrte Auftreten plötzlichen Herztods bei OSA Patienten erklären könnte. (9)

Es besteht eine Assoziation zwischen moderaten und schweren Formen der OSA mit einer Verlängerung des TpTe Intervalls sowie der Vergrößerung des Verhältnisses von TpTe/QT und TpTe/QT_c während des Tages. Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen Vorhandensein von OSA und Verlängerung dieser Repolarisationsparameter. (122) Die Verlängerung des TpTe Intervalls gilt als proarrhythmischer Marker (131) und könnte die hohe Prävalenz maligner Arrhythmien bei Patienten mit OSA erklären (122). Da jedoch diese Veränderungen auch im wachen Zustand messbar waren, erklären diese Beobachtungen nicht, dass bei Patienten mit OSA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, die ventrikulären Arrhythmien vor allem nächtlich auftreten.

2.6 Ausgangssituation und Zielsetzung

Gesunder Schlaf führt zum Überwiegen des Vagotonus mit Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie Unterdrückung des sympathischen Nervensystems. (132) Bei OSA kommt es, möglicherweise durch den gestörten Schlafrhythmus, u.a. zu vermehrten ventrikulären Extrasystolen (VES) (96) und zu vermehrtem Auslösen von implantierten Kardioverter-Defibrillatoren in der Nacht, welches ein weiterer Hinweis für das prädominant nächtliche Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen bei OSA Patienten ist. (133-135) Nächtliche transiente arrhythmogene Veränderungen der ventrikulären Repolarisation könnten bei SA Patienten somit das gehäufte Auftreten von Rhythmusstörungen erklären. Bisher haben nur wenige Studien die dynamischen Veränderungen der ventrikulären Repolarisation während des Schlafes und vor allem in Verbindung zu unterschiedlichen Schlafapnoe-Episoden untersucht. (136-138) Die durch obstruktive respiratorische Ereignisse hervorgerufenen intrathorakalen Veränderungen sowie die periapnoeischen Veränderungen des autonomen Nervensystems bei OSA sowie ZSA Patienten (2) könnten einen großen Einfluss auf die ventrikuläre Repolarisation haben und somit die Anfälligkeit für Arrhythmien bei Schlafapnoe erklären.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit sollte der akute Einfluss obstruktiv respiratorischer Ereignisse im Vergleich zu zentralen respiratorischen Ereignissen auf die periapnoeischen Veränderungen der ventrikulären Repolarisation bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe (eine Kombination aus zentraler und obstruktiver Schlafapnoe) untersucht werden um die Hypothese zu bestätigen, dass es während des Schlafes zu akuten Veränderungen der Repolarisationsmarker bei obstruktiven Apnoen und zentralen Apnoen kommt, welche die Inzidenz für nächtlich auftretende schwerwiegende Rhythmusstörungen erklären könnten.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenselektion

Dies ist eine retrospektive Observationsstudie von ambulanten Polygraphy-Daten kombiniert mit einer kontinuierlichen EKG-Registrierung, die im Rahmen der klinischen Abklärung von 32 Patienten (Epworth Sleepiness Scale score >10-24) zwischen Mai 2013 und Mai 2014 erhoben wurden.

Nächtliche EKG-Aufzeichnungen von 14 Patienten mit einem AHI >14 mit gemischter Schlafapnoe (Verhältnis von obstruktiven Apnoen/zentralen Apnoen größer 0,7 und kleiner 1,3) wurden analysiert. Alle Patienten erteilten schriftlich ihre Erlaubnis und die PG war stets indiziert und wurde im Rahmen eines standardisierten Protokolls ausgeführt.

3.2 Ambulante Polygraphy

Das Schlafapnoe-Screening der Patienten wurde mittels ambulanter PG (SomnoScreen™ plus RC Easy, ResMed, Martinsried, Germany) durchgeführt.

Zur Identifizierung der obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignisse wurden Standarddefinitionen für SBAS verwendet. Eine Apnoe wurde als Stillstand des inspiratorischen Luftflusses für mindestens 10 Sekunden definiert, welches mittels nasaler Drucküberwachung detektiert wurde. Die Apnoe wurde als obstruktiv definiert, wenn bei Abwesenheit des Luftflusses Atemexkursionen von Brustkorb und Abdomen vorhanden waren. Zentrale Apnoen waren definitionsgemäß respiratorische Ereignisse mit fehlendem Luftfluss ohne Nachweis von Brustkorb- bzw. abdominellen Bewegungen. Hypopnoen wurden definiert als eine Reduktion des Luftflusses oder der thorakoabdominellen Atembewegungen für mindestens 10 Sekunden, assoziiert mit einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung von mindestens 4 %.

Es wurden die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde (AHI), das Verhältnis von obstruktiven Apnoen/ zentralen Apnoen sowie die maximalen Entsättigungen bestimmt.

Alle EKG Aufzeichnungen wurden exportiert und offline in Excel (Microsoft Office) analysiert. EKG-Aufzeichnungen während 3-4 aufeinanderfolgenden repräsentativen obstruktiven oder zentralen Apnoen wurden ausgewählt. Es wurden nicht nur die eigentlichen

respiratorischen Ereignisse, sondern zusätzlich die 2 Minuten vor und die anschließenden 2 Minuten nach den Apnoe-Episoden ausgewertet. Jede Apnoe, welche für die Analyse ausgewählt wurde, hatte eine Dauer > 20 Sekunden. Es wurden nur Apnoen mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 80 % in die Auswertung eingeschlossen. Hypopnoe-Episoden wurden nicht für die Analysen ausgewählt.

Das EKG wurde kontinuierlich während der Nacht aufgenommen.

3.3 Epworth Sleepiness Scale

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) stellt einen Fragebogen dar, der Menschen auf pathologisch ausgeprägte Tagesmüdigkeit screenen soll. Der Proband muss seine Bereitschaft einzuschlafen und einzunicken auf einer Skala einschätzen (Bereitschaft einzuschlafen oder einzunicken 1= keine, 2=gering, 3= mittel, 4=hoch). Acht verschiedene geschilderte Situationen müssen bewertet werden. (42)

Die ESS ist zwar für die Allgemeinbevölkerung validiert, da tatsächlich der Faktor „Tagesschläfrigkeit“ gemessen wird, allerdings differenzieren die ausgewählten Fragen nicht ausreichend zwischen pathologischer und nicht pathologischer Tagesmüdigkeit. Wichtige Fragen im Hinblick auf pathologische Schlafstörungen, wie zum Beispiel Unfälle im Straßenverkehr als Fahrer eines Fahrzeuges, welche typisch für OSA Patienten wären, werden in dem Fragebogen nicht gestellt. (42) Zwar korreliert ein hoher ESS Score mit vermehrtem Auftreten von Verkehrsunfällen und bedeutet ebenfalls stärkere Einschränkungen in der Lebensqualität, dennoch ist der Nutzen als Screeningmethode für OSA Patienten in Frage zu stellen, (42) da diese häufig kardiovaskuläre Folgeerkrankungen entwickeln oder diese durch die Schlafapnoe richtungsweise verschlimmert werden (1,30) und die klassischen Leitsymptome der Schlafapnoe dadurch verdeckt werden. (44) Arzt et al. haben gezeigt, dass herzinsuffiziente OSA Patienten subjektiv weniger hypersomnolent sind und im Vergleich einen niedrigeren BMI haben, als Individuen mit OSA aber ohne HI. Weiterhin konnte keine Assoziation zwischen OSA-Schweregrad und ESS gefunden werden. (44) Ähnliche Problematik zeigt sich auch beim Screening von CPAP-therapierten Personen. (30) Zielführend ist in diesem Zusammenhang vielmehr weiterführende zielgerichtete Diagnostik z.B. mit ambulanten kardiorespiratorischen Screeninggeräten (46), welche bei unserem Patientenkollektiv angewandt wurden.

3.4 Auswertung der Polygraphy-Daten

Abbildung 3.1 zeigt eine Aufzeichnung des SomnoScreen™ plus RC Easy Geräts, welches für die Patienten dieser Arbeit verwendet wurde. Zur Analyse der Apnoen wurden im Vorfeld 20 Kanäle aufgezeichnet (Abb. 3.1). Vorteil dieser ambulanten Geräte ist, dass man EKG-Veränderungen parallel zu obstruktiven respiratorischen Ereignissen messen kann.

Bei einem ambulanten Screeninggerät für SBAS müssen mindestens 8 Ableitkanäle vorhanden sein. Dabei kommt es zur Detektion von oronasalem Luftfluss mittels Staudruckmessung oder Thermistor, thorakalen und abdominellen Atemexkursionen, transkutaner Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, Herzfrequenz und EKG, Lagepositionsmessaufnehmer, Schnarchmikrophon und Messaufnehmer für die Analyse periodischer Beinbewegungen im Schlaf. Jedes Gerät ist mit einer automatischen Analysesoftware ausgestattet, womit die Ergebnisse computergestützt ausgewertet werden können. (46)

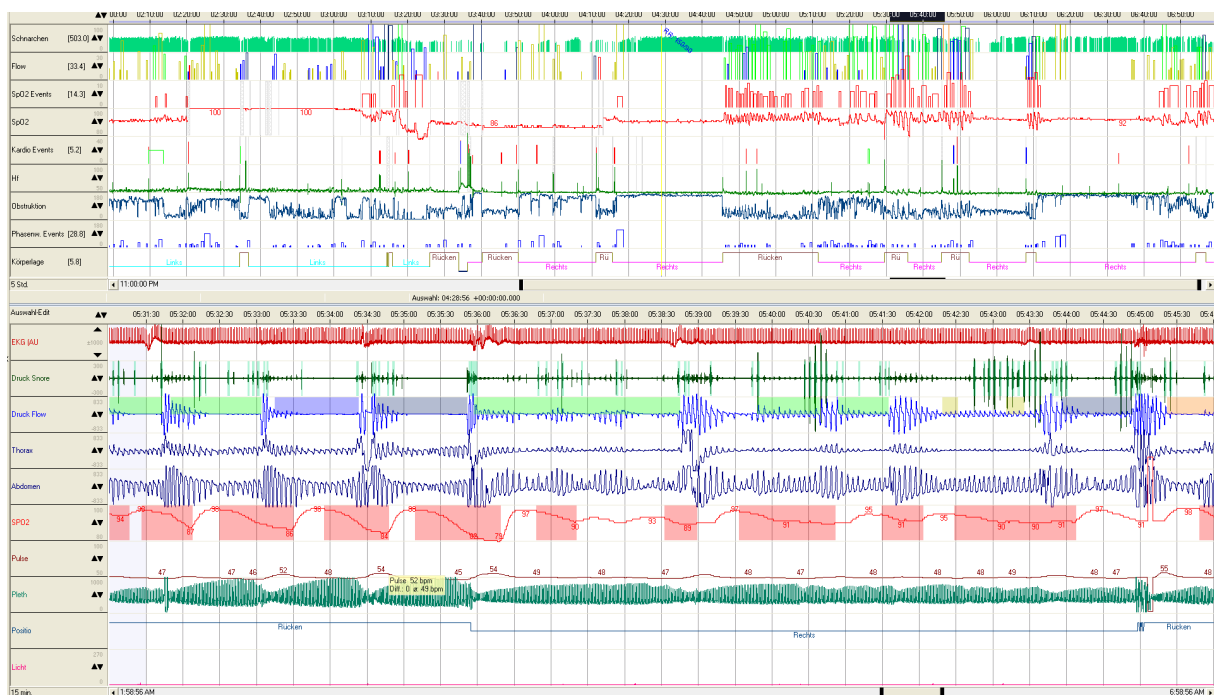


Abbildung 3.1: Aufzeichnungen eines ambulanten SBAS-Screenings bei Schlafapnoe. In der Abbildung sind die oben genannten Ableitkanäle dargestellt. Deutlich sind hier die Atempausen im Druck-Flow Kanal (blaue Balken) zu sehen, welche Apnoen widerspiegeln. Im EKG-Kanal wird die Herzfrequenz gemessen, die bei einem solchen Manöver zum Ende hin deutlich zunimmt. Im SpO₂-Kanal wird die Sauerstoffsättigung dargestellt, bei obstruktiver Schlafapnoe kommt es zu einer Desaturierung. (Originalregistrierung eines Patienten)

3.5 EKG Analyse

In dieser Arbeit haben wir uns auf die intra-individuelle Dynamik der ventrikulären Repolarisation bei akuten obstruktiven respiratorischen Ereignissen bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe fokussiert. Zur Beurteilung der ventrikulären Repolarisation wurden besonderen Wert auf das RT und TpTe Intervall gelegt. Für die Frequenzkorrektur der Intervalle (RT_c , $TpTe_c$) war der RR- Abstand von Bedeutung. Aus Gründen der Messgenauigkeit wurde das RT-Intervall anstelle des QT-Intervalls bestimmt. Alle Intervalle waren Zeitintervalle und wurden in Millisekunden angegeben.

Das RR- Intervall wurde von der Spitze der R-Zacke der vorherigen Herzaktion bis zur Spitze der R-Zacke der Herzaktion mit der zu messenden T-Welle bestimmt. Das RT-Intervall wurde von der Spitze der R-Zacke bis zum Ende der T-Welle gemessen. Bei der Bestimmung von TpTe wurde der Abstand zwischen dem höchsten Punkt der positiven T-Welle (beziehungsweise dem niedrigsten Punkt der negativen T-Welle) und dem Ende der T-Welle genutzt. Um das Ende der T-Welle reproduzieren zu können, wurde der Schnittpunkt der isoelektrischen Baseline mit einer Tangente bestimmt. Die Tangente repräsentierte die maximale abfallende Neigung der positiven T-Welle oder die maximale aufsteigende Neigung der negativen T-Welle (*siehe Abb. 3.2*). RT und Tp-Te wurden bei etwa gleicher Herzfrequenz wie bei Baseline (± 10 Schläge/ Minute) zu Beginn einer Apnoe (Baseline), während der Apnoe und in der Erholungsphase, etwa 2 Minuten nach der Apnoe, gemessen.

Die Intervalle wurden mit der Bazett Formel frequenzkorrigiert (RT_c , $TpTe_c$). Alle Messungen wurden manuell und verblindet ausgewertet.

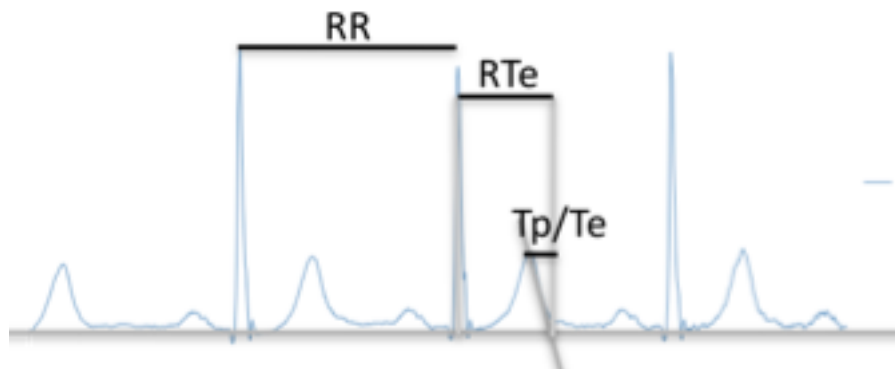


Abb .3.2: Darstellung der Messung des TpTe Intervalls. Zur Bestimmung des TpTe- Intervalls wird der Abstand zwischen dem höchsten Punkt der T-Welle und dem Endpunkt, bestimmt durch eine Tangente, welche die isoelektrische schneidet, gemessen.

3.6 Statistik

Die Ergebnisse werden im Folgenden als Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung) angegeben. Die Signifikanzen der Ergebnisse wurden bei einfachen wiederholten Messungen mit dem gepaarten T-Test bzw. bei mehrfach wiederholten Messungen mit dem two-way ANOVA (analysis of variance) berechnet. Two-way Anova wurde zusammen mit dem Dunnet's Test durchgeführt, um individuelle Unterschiede im Mittelwert zu vergleichen, wenn ANOVA signifikant war. Ein P-Wert <0.05 wurde als signifikant definiert. Für alle statistischen Auswertungen und Darstellungen wurde die Software SAS 8 verwendet.

4. Ergebnisse

Bei 14 männlichen Patienten mit gemischter Schlafapnoe wurden periapnoeische Veränderungen mittels der Repolarisationsmarker TpT_c und RT_c untersucht.

Die Patienten waren im Durchschnitt 59 ± 15 Jahre alt mit einem BMI von 27 ± 5 kg/m². 43 % der untersuchten Personen gaben an, habituell zu schnarchen. „Habituell schnarchen“ (fast in jeder Nacht) zu schnarchen. 25 % der Patienten gaben an, dass sie an extremer Tagesmüdigkeit litten. „Extreme Tagesmüdigkeit“ wurde definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: unfreiwilliges Einschlafen während des Tages mindestens dreimal pro Woche, Einschlafen beim Autofahren oder drei Schläfe in einer Woche zusätzlich zum Nachtschlaf. Eine im Vorfeld nachgewiesene Schlafapnoe wiesen 25 % der Patienten auf. Der durchschnittliche AHI betrug 28 ± 4 mit einer minimalen Sauerstoffsättigung von 75 ± 3 %. Es traten mehr zentrale als obstruktive Apnoen bei den Patienten auf (Verhältnis 0.9 ± 0.2). Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Ejektionsfraktion lagen annähernd im Normbereich. Die Patientendaten sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Alter (Jahre)	59 ± 15
Körpergewicht (kg)	85 ± 18
BMI (kg/m ²)	27 ± 5
Patienten mit habituellem Schnarchen (%)	43
Patienten mit extremer Tagesmüdigkeit (%)	25
Nachgewiesene Schlafapnoe (%)	25
Apnoe-Hypopnoe Index (1/h)	28 ± 4
Verhältnis Obstruktive Apnoen/ Zentrale Apnoen	0.9 ± 0.2
Minimale Sauerstoffsättigung (%)	75 ± 3
Systolischer Blutdruck (mmHg)	136 ± 14
Herzfrequenz (1/min)	68 ± 9
Ejektionsfraktion (%)	55 ± 7

Tabelle 4.1: Merkmale von 14 Patienten mit gemischter Schlafapnoe.

4.1 Akute Auswirkungen von obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignissen auf die ventrikuläre Repolarisation bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe

Abb. 4.1 zeigt eine repräsentative Originalregistrierung während repetitiver obstruktiv respiratorischer Ereignisse. Es werden die Veränderung des RT_c Intervalls, des $Tp-Te_c$ Intervalls, des RR-Abstandes sowie der SO_2 in Abhängigkeit der obstruktiven Apnoen dargestellt. In diesem Beispiel erkennt man, dass es während der obstruktiven Apnoen zu einem kontinuierlichen Abfall der SO_2 kommt. In der periapnoeischen Phase sinkt dieser Wert zunächst weiter. Erst nach ca. 40 Sekunden steigt die SO_2 langsam wieder auf Normalwerte an, bis es schließlich zu einer erneuten Apnoe-Phase mit Desaturierung kommt. Unmittelbar postapnoeisch assoziiert mit der Entsättigung kann man einen Anstieg des $TpTe_c$ - und des RT_c -Intervalls feststellen sowie einen Anstieg der Herzfrequenz. Die Repolarisationsmarker sind innerhalb von 60 Sekunden reversibel und verändern sich periodisch entsprechend der Apnoe-Phasen erneut wie oben beschrieben.

Die RT_c -Intervalle vor einer Obstruktion lagen im Mittelwert bei 421,5 ms ($SD \pm 12,2$ ms). Während der Apnoephase verkürzte sich das RT_c - Intervall. Unmittelbar nach dem Ende der Apnoephase ließen sich deutliche Anstiege der Repolarisationszeit auf im Mittel 480 ms aufzeigen ($SD \pm 10,9$ ms) (Tab. 4.2). Die Anstiege des RT_c Intervalls waren reversibel und fielen zwischen den Apnoephasen wieder auf ihre Ausgangswerte ab.

$TpTe_c$ verhielt sich im Verlauf annähernd so wie das RT_c - Intervall. Vor Auftreten des obstruktiven respiratorischen Ereignisses variierte die Dauer der $Tp-Te_c$ Zeit zwischen 70 bis 110 ms. Während des obstruktiven respiratorischen Ereignisses streuten die Werte des Intervalls zwischen 50 ms und maximal 110 ms. Wieder konnte ein deutlicher Anstieg kurz nach Ende der Apnoephase beobachtet werden. Im Mittel betrugen die $TpTe_c$ Intervalle periapnoeisch 96,2 ms ($SD \pm 7,3$ ms) im Vergleich zu 72,4 ms ($SD \pm 6,7$) während normaler Atmung. (Tab. 4.2) Ähnlich wie bereits für das RT_c - Intervall beschrieben, waren die postapnoeischen Prolongationen der transmuralen Dispersion reversibel und pendelten sich, unabhängig der noch niedrigen Sauerstoffsättigung, bereits früh wieder auf die Ausgangswerte ein.

Das RR- Intervall veränderte sich ebenfalls dynamisch. Im Hinblick auf den SO_2 -Abfall kam es zu einer Zunahme des Intervalls. Während maximaler SO_2 -Werte lag die Intervall-Dauer zwischen 700 ms und 730 ms, bei Abfall der Sauerstoffsättigung auf 80 % und darunter zeigten

sich Verkürzungen des RR-Intervalls < 700 ms, entsprechend einem postapnoeischen Herzfrequenzanstieg.

Die Sauerstoffsättigung betrug vor Beginn der obstruktiven respiratorischen Ereignisse nahezu 100 %. Während der obstruktiven Apnoen war ein kontinuierlicher SO_2 -Abfall bis ca. 80 % zu beobachten. Postapnoeisch sank die SO_2 weiter und fiel deutlich unter 80 %. Die Normalisierung der SO_2 konnte erst nach 2 ± 1 Minuten wieder erreicht werden.

Jedes obstruktive respiratorische Ereignis war mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf wenigstens 80 % assoziiert sowie mit einem Anstieg der Herzfrequenz, einer Verlängerung des RT_c - Intervalls und des TpTe - Intervalls. Die Ergebnisse waren hoch signifikant (p-Wert = 0,005).

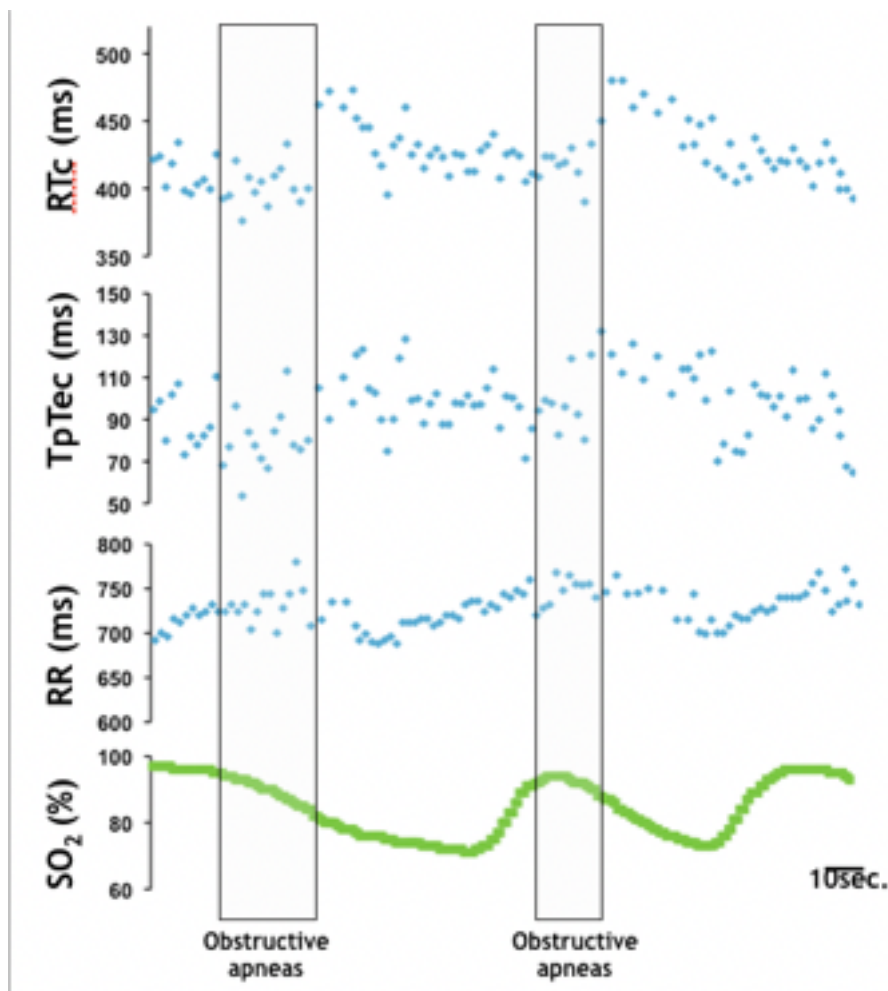


Abb. 4.1: Veränderungen des RT_c - und TpTe - Intervalls sowie des RR - Abstandes in Millisekunden im Verlauf der Sauerstoffsättigung (in %) bei obstruktiven respiratorischen Ereignissen.

Abb. 4.2 zeigt die akuten periapnoeischen Veränderungen der Repolarisationsmarker und der SO_2 bei zentralen respiratorischen Ereignissen. Wie in Abb. 4.1 ist auch in Abb. 4.2 eine

repräsentative Originalregistrierung während zentraler Apnoen dargestellt, sowie die dynamischen Veränderungen des $TpTe_c$ -, des RT_c - und des RR-Intervalls sowie der SO_2 . Während der zentralen Apnoe bleibt die SO_2 weitgehend stabil im Normbereich, erst periapnoeisch kommt es zum kontinuierlichen Abfall der SO_2 innerhalb von 40-50 Sekunden, bis sich die Sättigung wieder erholt. Weder während der zentralen Apnoe noch postapnoeisch zusammen mit der Desaturierung kommt es zur Verlängerung des RT_c oder $TpTe_c$ -Intervalls. Allerdings kann man eine kurzfristige Verkürzung des RR-Intervalls mit Herzfrequenzanstieg unmittelbar postapnoeisch beobachten.

Bezogen auf die Dauer des RT_c -Intervalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intervalldauer zwischen Apnoe-Ereignis und normaler Atmung (MW 436 ms, $SD \pm 20$ ms; MW 433 ms, $SD \pm 15$ ms) (*Tab. 4.2*) auch nicht in Abhängigkeit der Hypoxie durch Abfallen der SO_2 .

Im Mittel wurde 59,2 ms ($SD \pm 4$ ms) für das $TpTe_c$ -Intervall während normaler Atmung und ein kaum verlängertes Intervall von 61,1 ms ($SD \pm 5$ ms) während der zentralen Apnoe gemessen. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. (*siehe Tab. 4.2 und Abb. 4.3*)

Das RR-Intervall war während zentraler Apnoen nicht verändert.

Im Gegensatz zu obstruktiven respiratorischen Ereignissen war die SO_2 während der zentralen Apnoen stabil und fiel erst postapnoeisch auf unter 80 % ab. Vor Eintreten einer neuen Apnoeepisode konnte sich jedoch auch periapnoeisch eine Normalisierung der SO_2 einstellen.

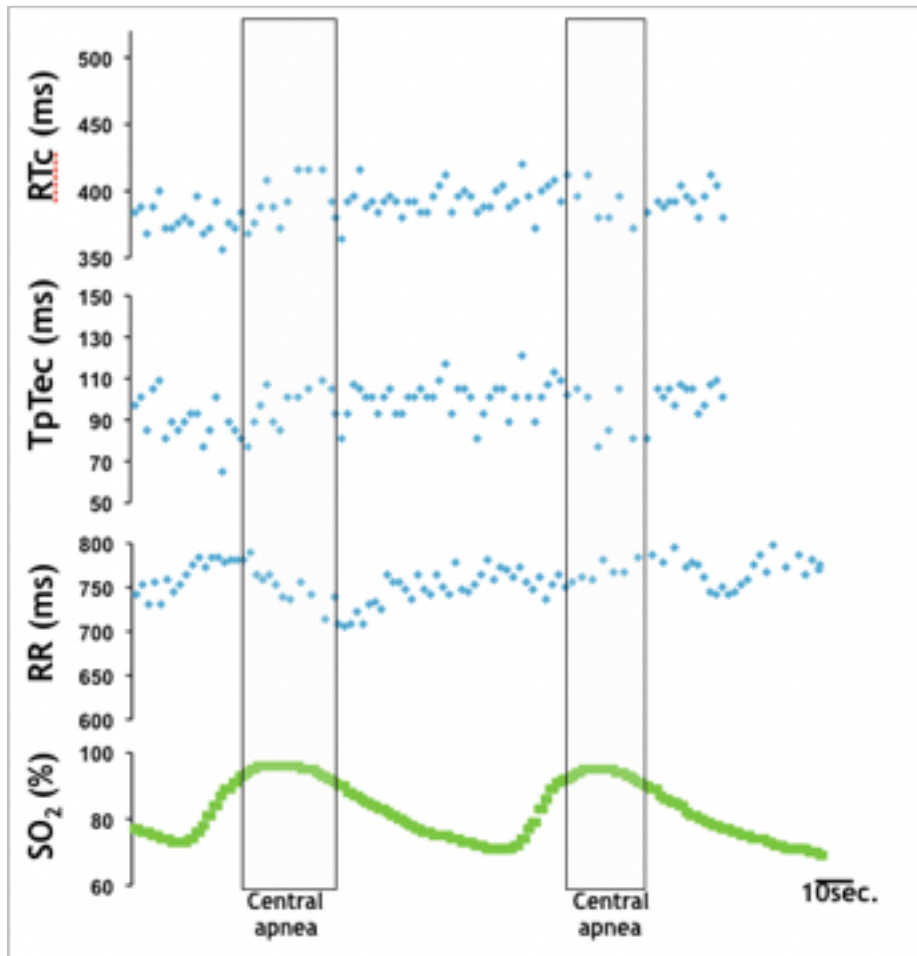


Abb. 4.2: Veränderungen des RT_c - und $TpTec$ - Intervalls sowie des RR - Abstandes in Millisekunden im Verlauf der Sauerstoffsättigung (in %) bei zentralen respiratorischen Ereignissen.

Respiratorische Ereignisse		Tp-Te _c		RT _c	
		normale Atmung	max. periapnoeische Verlängerung	normale Atmung	max. periapnoeische Verlängerung
obstruktiv	Mittelwert (ms)	72,4	96,2	421,5	480,0
	SD (ms)	6,7	7,3	12,2	10,9
zentral	Mittelwert (ms)	59,2	61,1	433	436
	SD (ms)	4,0	5,0	15,0	20,0

Tabelle 4.2: Messdaten des TpTe_c Intervalls sowie des RT_c Intervalls während obstruktiver und zentraler respiratorischer Ereignisse bei normaler Atmung und im Vergleich zur maximaler periapnoeischer Verlängerung bei 14 Patienten mit gemischter SA.

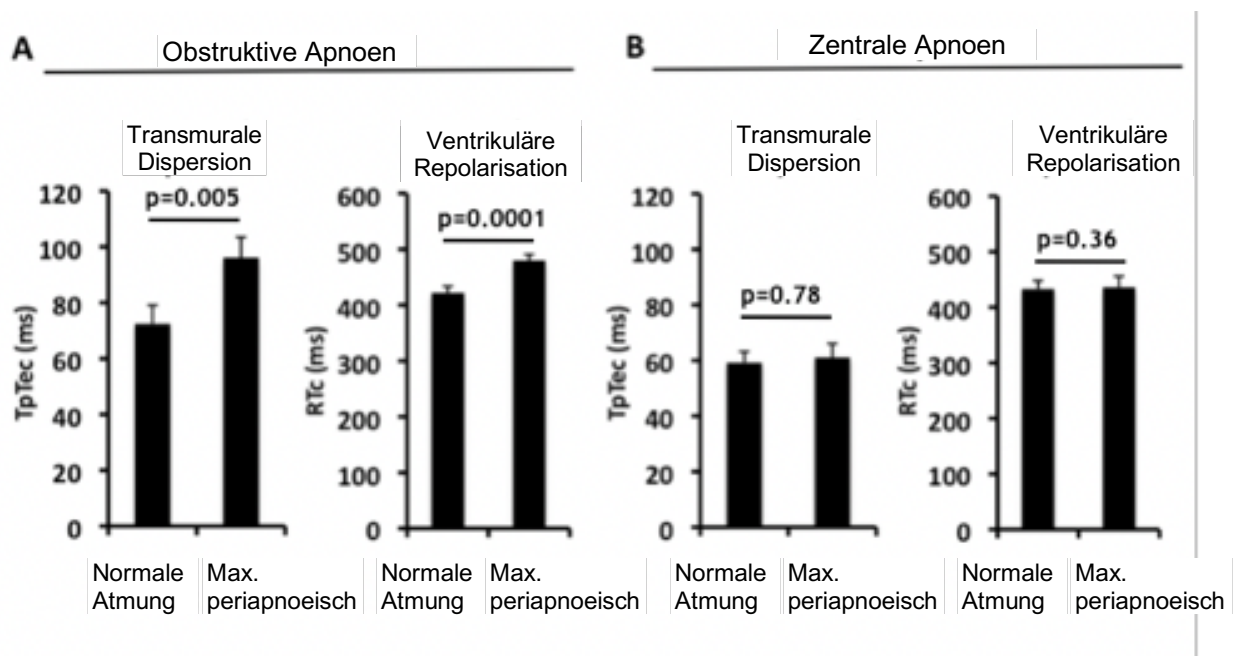


Abb. 4.3: Klinische Beobachtungen: TDR (TpTe_c) und Dauer der ventrikulären Repolarisation (RT_c) während normaler Atmung kurz vor der Apnoe und die maximalen periapnoeischen Werte während obstruktiven Apnoen (A) und während zentraler Apnoen (B) bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe, angegeben als Mittelwert der ± SD.

Obstruktive respiratorische Ereignisse führen zu einer Verlängerung des RT_c - und $TpTe_c$ -Intervalls am Ende der Apnoe (RT_c : MW 480ms (SD \pm 10,9ms); $TpTe_c$: MW 96,2ms (SD \pm 7,3ms)). Diese Veränderungen waren innerhalb von 2 ± 1 Minute komplett reversibel. RT_c und $TpTe_c$ während normaler Atmung zeigten konstante Werte (RT_c : MW 421,5ms (SD \pm 12,2ms); $TpTe_c$: MW 72,4ms (SD \pm 6,7ms)). Im Gegensatz dazu führten zentrale Apnoen vergleichbarer Länge und mit vergleichbarer Sauerstoffentsättigung bei diesen Patienten nicht zu den oben genannten akuten Veränderungen der Repolarisationsmarker. ($RT_{c \text{ normal}}$: MW 433ms (SD \pm 15ms); $RT_{c \text{ zentral}}$: MW 436ms (SD \pm 20ms), $TpTe_{c \text{ normal}}$: MW 59,2ms (SD \pm 4,0ms); $TpTe_{c \text{ zentral}}$: MW 61,1 ms (SD \pm 5,0ms)).

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Versuchsergebnisse in den Gesamtkontext

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zum ersten Mal akute periapnoeische Veränderungen der ventrikulären Repolarisation während obstruktiver respiratorischer Ereignisse im Vergleich zu zentralen respiratorischen Ereignissen durch Beurteilung verschiedener Repolarisationsmarker im EKG bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe während des Schlafes untersucht. Dabei waren obstruktive respiratorische Ereignisse, nicht aber zentrale, mit einer Verlängerung der Repolarisation sowie der transmuralen Dispersion assoziiert.

5.1.1 Verlängerung der kardialen Repolarisation als Marker für ventrikuläre Rhythmusstörungen

Das QT-Intervall des Oberflächen-EKGs spiegelt die Depolarisation und die Repolarisation inklusive der vulnerablen Phase des ventrikulären Myokards wieder (121,128) und unterliegt Schlag-zu-Schlag Fluktuationen. (139) Die Verlängerung der QT-Zeit reflektiert die Verlängerung der Repolarisation und entspricht weiterhin der Inhomogenität der Repolarisation. (121)

Bei angeborenen sowie erworbenen Formen der QT-Zeit Verlängerung konnte die Assoziation zu malignen kardialen Rhythmusstörungen und zum plötzlichen Herztod hergestellt werden. (121,128) Die Verlängerung der ventrikulären Repolarisation führt zur erhöhten Vulnerabilität der Myozyten. Das heißt, dass die Neigung frühzeitige Nachdepolarisationen auszubilden, verstärkt ausgeprägt ist. Dadurch steigt die Anfälligkeit für die Entstehung von ventrikulären Tachykardien und somit des plötzlichen Herztods. (125) Topilski et al. haben in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit 143 Patienten festgestellt, dass bei Werten des QT-Intervalls > 510 ms, des QTc-Intervalls > 400 ms oder des TpTe-Intervalls > 85 ms ein deutliches Risiko besteht, ventrikuläre Tachykardien auszubilden. (125) Bei den Patienten unseres Kollektivs stellten wir bei obstruktiven Apnoen TpTe Intervalle > 85 ms fest. Auch die RT_c Intervalle bei obstruktiven Apnoen waren im Mittel länger als 400 ms, was schlussfolgernd bedeutet, dass auch die QT_c-Intervalle deutlich > 400 ms lang waren.

Angeborene Erkrankungen, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einhergehen, sind das

Long-QT-Syndrom (LQTS), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und die hypertrophe Kardiomyopathie. (121) Beim LQTS kommt es durch eine Veränderung der Kalium-Kanäle der Myozyten zu einer verlängerten Repolarisation, die vor allem mit Torsade de Pointes Tachykardien assoziiert ist. (129) Die QT_c-Dauer ist somit ein aussagekräftiger Prognosemarker bei LQTS. (140)

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass erworbene Formen der QT_c-Zeit Verlängerung bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen vorkommen. Deshalb wurde vermutet, dass die Verlängerung der Repolarisation einen negativen prognostischen Wert im Hinblick auf die Mortalität haben könnte. (141,142) Bei diesen Patienten kommt es vermutlich aufgrund einer Dysfunktion der Kalium-Kanäle der kardialen Myozyten während der Ischämie zu lebensgefährlichen ventrikulären Rhythmusstörungen. Diese Dysfunktion der Kalium-Kanäle führt zur Prolongation und Inhomogenität der Repolarisation. (143) Dadurch wäre die hohe Mortalität bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen zu erklären. (121)

Auch bei Patienten mit HI konnte eine Verlängerung der QT_c-Zeit > 440 ms beobachtet werden. (144) Man geht davon aus, dass die schlechte Prognose bei HI ebenfalls auf tödlichen ventrikulären Arrhythmien basiert. (141) Brooksby et al. haben hingegen gezeigt, dass das QT_c-Intervall allenfalls ein neutraler Prognosefaktor bei HI Patienten im Hinblick auf die Mortalität sei (145), obwohl beispielsweise die Verlängerung der Aktionspotenzialdauer und die verminderte Dichte der Kalium-Kanäle der Myozyten bei diesen Patienten mit einer Verlängerung der QT-Zeit einhergehen. (144,146)

Bei Diabetes-Patienten mit Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems, im Gegensatz zu Diabetikern ohne autonome Neuropathie, konnten Gonin et al. QT_c-Intervall Verlängerungen zeigen und demonstrieren, dass diese vor allem zu ventrikulären Rhythmusstörungen führten. (147) Das QT_c-Intervall gilt bei Zuckerkranken als unabhängiger Faktor mit prognostischem Wert für die Mortalität. (148) Kleinere Studien konnten eine Korrelation zwischen autonomer Neuropathie, Prolongation des QT_c-Intervalls und der Mortalität nachweisen. (149,150)

Auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie konnte eine Verlängerung der QT_c-Dauer im Vergleich zu gesunden Individuen nachgewiesen werden. (151) In einer Fall-Kontroll-Studie mit 131 behandelten Hypertonie-Patienten von Siscovick et al. war die QT_c-Verlängerung assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardialen Arrest. (152) Somit könnte bei solchen Patienten das QT_c-Intervall wiederum auch ein Prognosemarker für das Mortalitätsrisiko sein. (121)

Medikamente, die die QT-Zeit verlängern, erhöhen durch Blockade der Kalium-Kanäle der

Myozyten deutlich das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien. Dazu gehören vor allem Klasse-III-Antiarrhythmika, Makrolid-Antibiotika, bestimmte Antihistaminika oder beispielsweise Psychostimulanzien. (153) Zur Beurteilung des Arrhythmie-Risikos bei Einsatz dieser Medikamente dient die Bestimmung der QT-Zeit, wobei es eine Korrelation zwischen Dauer der QT-Strecke und dem Risiko des Auftretens ventrikulärer Rhythmusstörungen gibt. (128,154)

Bei den 14 Patienten dieser Arbeit wurde eine Verlängerung des RT_c -Intervalls am Ende der obstruktiven respiratorischen Ereignisse gemessen. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen stehen auch die Ergebnisse von Dursunoglu et al. (137) und Gillis et al. (136), die ebenfalls Verlängerungen des QT_c -Intervalls während obstruktiver Apnoen beschrieben haben. Die Verlängerung des QT-Intervalls tritt vor allem bei Bradyarrhythmien (155-157) auf und ist aufgrund von abrupten Herzfrequenzänderungen mit ventrikulären Rhythmusstörungen assoziiert. (158) Diese elektrophysiologischen Veränderungen sind bei CPAP-Therapie nicht mehr nachzuweisen. (180) Gillis et al. haben bei 12 männlichen Patienten mit manifester OSA QT-Zeit und QT_c -Zeit während obstruktiver Apnoen untersucht. Dabei wurde nachgewiesen, dass Schlafapnoe mit einer erhöhten QT-Zeit-Variabilität assoziiert ist. Es konnten verlängerte Zeiten für das QT- und QT_c -Intervall während obstruktiver respiratorischer Ereignisse im Vergleich zu Normwerten während normaler Atmung festgestellt werden und eine deutliche Verkürzung des QT- und QT_c -Intervalls postapnoeisch während der Hyperventilationsphasen gezeigt werden. (136) Dursunoglu et al. schlussfolgerten, dass die Verlängerung der Repolarisation, also die Inhomogenität der Repolarisation, signifikant mit dem AHI und somit dem Schweregrad der OSA korreliert und folglich die Anfälligkeit für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen deutlich ansteigt. (137)

5.1.2 Verlängerung der transmuralen Dispersion der Repolarisation als Marker für ventrikuläre Rhythmusstörungen

Das $TpTe$ -Intervall ist ein Maß zur Bestimmung der transmuralen Dispersion der Repolarisation. (159-161) Die Dauer des Aktionspotentials der mittleren Myokardzellen ist dabei länger als die Dauer des Aktionspotentials der restlichen Myokardzellen und am frühesten komplettiert ist die Repolarisation der Epikardzellen. (122) Die Spitze der T-Welle spiegelt dabei das Ende des Aktionspotentials der epikardialen Herzzellen wider, das Ende der T-Welle entspricht dem Ende des Aktionspotentials der mittleren myokardialen Myozyten. (122,160)

(siehe Abb. 5.1) Dabei gilt das TpTe-Intervall als aussagekräftiger Index für die TDR und somit für die Prognose des arrhythmischen Potenzials. (126,130,131,162-166) Eine Verlängerung des TpTe-Intervalls $> 100\text{ms}$ scheint durch eine erhöhte Vulnerabilität der Myokardzellen mit frühen Nachdepolarisationen assoziiert zu, welche in tachykarden Rhythmusstörungen und plötzlichem Herztod enden können. (125,159,167)

Zudem gibt es Hinweise einiger Studien, welche die Hypothese unterstützen, dass die prognostische Aussagekraft des TpTe-Intervalls zur Einschätzung der Entstehung von Rhythmusstörungen größer ist, als die der ventrikulären Repolarisation. (130,168-172) Dabei besteht eine Assoziation zwischen Verlängerung des TpTe-Intervalls und Arrhythmogenität. (131) Yamaguchi et al. haben verdeutlicht, dass die Verlängerung des TpTe-Intervalls einen besseren Voraussagewert im Hinblick auf Torsade de Pointes Tachykardien bei LQTS-Patienten hat, als das QT-Intervall. (167) Zudem scheint auch bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie die Verlängerung des TpTe-Intervalls, nicht aber die Verlängerung des QT_c-Intervalls, mit plötzlichem Herztod assoziiert zu sein (126). Möglicherweise mag dies aufgrund der genaueren Abbildung der Repolarisation sein (122).

Des Weiteren gilt die Verlängerung des TpTe-Intervalls als Index für die Induktion ventrikulärer Tachykardien bei Hochrisiko-Patienten mit organischen Herzerkrankungen (166) und als proarrhythmisch bei Brugada-Syndrom. (130) Hier ergibt sich ebenfalls eine starke prognostische Aussagekraft für das Wiederauftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien, welche durch das QT_c - Intervall nicht gegeben werden kann. (130) Die Verlängerung des TpTe-Intervalls ist außerdem mit dem Auftreten plötzlichen Herztods bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit assoziiert und auch dann aussagekräftig, wenn QT_c normal oder nicht auswertbar ist, beispielsweise aufgrund von QRS-Verbreiterung. (159)

Bei den Patienten dieser Arbeit war das TpTe-Intervall gegen Ende der obstruktiven respiratorischen Ereignisse signifikant verlängert. Kilicaslan et al. war die erste Arbeitsgruppe, die eine Korrelation zwischen TpTe-Intervall und OSA feststellten. (122) Dabei war die moderate und schwere Form der OSA mit einer Verlängerung des TpTe-Intervalls assoziiert bei gleichzeitig nicht verlängerter QT- und QT_c-Zeit. Diese Studie beteiligte sich somit daran eine Verbindung zwischen erhöhter Prävalenz von ventrikulären Rhythmusstörungen bei OSA aufgrund einer verlängerten transmuralen Dispersion der Repolarisation nachzuweisen und diesen als pathophysiologischen Mechanismus zu mutmaßen. (122) 2018 konnte bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Patienten ohne SBAS, welche eine koronare Bypass-OP erhalten sollten, präoperativ verlängerte TpTe-Intervalle festgestellt werden (173) und Fisser et. al stellten verlängerte TpTe-Intervalle bei SBAS und STEMI im Vergleich zu Patienten mit

STEMI ohne SBAS vor einer Koronarangiographie fest und vermuteten somit einen Zusammenhang zwischen SBAS und maligner Rhythmusstörungen. (174)

Durch die Verlängerung des TpTe-Intervalls bei OSA Patienten (122) und bei den Patienten mit gemischter Schlafapnoe während respiratorischer obstruktiver Ereignisse in dieser Arbeit ergibt sich daraus ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod. (159)

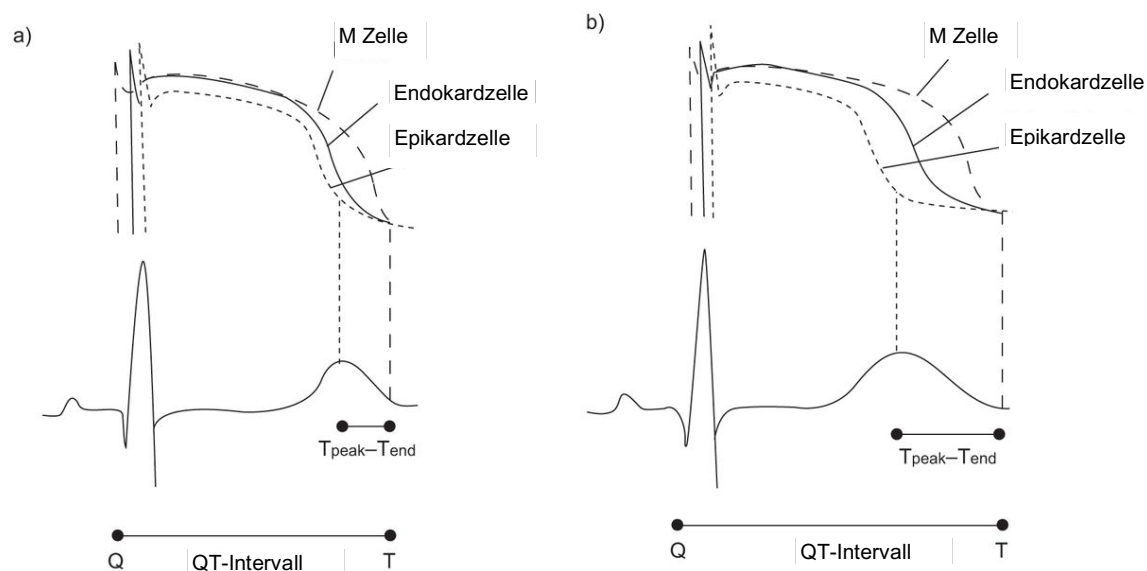


Abb. 5.1: Marker für die ventrikuläre Repolarisation. a) homogenes Myokard und b) heterogenes Myokard. Das QT-Intervall ist die Summe der ventrikulären Depolarisation und Repolarisation (QRS-Komplex und ST-Strecke inklusive T-Welle). Eine Verlängerung dieses Intervalls ist mit dem Risiko ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert. Das TpTe-Intervall repräsentiert die Dispersion der ventrikulären Repolarisation. Tpeak repräsentiert die Repolarisation der epikardialen Zellen, während Tend die Repolarisation der subendokardialen M Zellen widerspiegelt. Diese haben längere Repolarisationszeiten, weshalb sie anfälliger für frühe Nachdepolarisationen sind. Eine Verlängerung des TpTe-Intervalls gibt die elektrische Heterogenität des Myokards wider. Dadurch erhöht sich das Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen und plötzlichen Herztod. (175)

5.2 Einfluss obstruktiver Apnoen auf die Repolarisation in Assoziation mit unseren Ergebnissen

In dieser Arbeit wurden während repräsentativen obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignissen die einzelnen Schläge im EKG von 14 Patienten mit gemischter moderater oder schwerer Schlafapnoe analysiert. Dabei kam es am Ende der obstruktiven respiratorischen Ereignisse zur Verlängerung des RT_c - und $TpTe$ -Intervalls. Diese elektrophysiologischen Veränderungen waren innerhalb weniger Minuten reversibel. Die Verlängerung der Repolarisationszeit und der TDR bei diesen obstruktiven respiratorischen Ereignissen sprechen für eine erhöhte Heterogenität der ventrikulären Repolarisation (121,159-161) und sind mit dem gehäuften Vorkommen von VES während der Apnoe-Phasen assoziiert. (94)

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen dieser Arbeit konnten auch Camen et al. bei 41 gesunden Studienteilnehmern eine Verlängerung der QT-Zeit und des $TpTe$ -Intervalls während simulierter obstruktiver Apnoen im Vergleich zu simulierten zentralen respiratorischen Ereignissen und zu normaler Atmung feststellen. (176) Die obstruktiven respiratorischen Ereignisse waren des Weiteren mit dem vermehrten Auftreten von SVES assoziiert. (176) Intrathorakale Druckschwankungen während dieser Apnoen mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems führten zur Verlängerung der Repolarisation bei OSA Patienten (101) und bei simulierten obstruktiven Apnoen (176) und spielen somit eine wichtige Rolle in der Entstehung SVES, VES und weiterer maligner Rhythmusstörungen. (93,177) Auch Schlatzer et al. konnten durch simulierte OSA Manöver bei Patienten mit bekanntem VHF eine Verlängerung der QT-Zeit sowie des $TpTe$ -Intervalls am Ende der Apnoe-Manöver feststellen. (178)

5.2.1 Einfluss negativer intrathorakaler Druckschwankungen während obstruktiver respiratorischer Ereignisse auf die ventrikuläre Repolarisation

Obstruktive respiratorische Ereignisse führen pathophysiologisch hauptsächlich zu Hypoxie, Arousals sowie intrathorakale negative Druckschwankungen. (1,9,179) Negative intrathorakale Drücke erhöhen durch kurzzeitiges elektrisches und dauerhaftes mechanisches Remodelling des Vorhof- und linken Ventrikelmyokards das Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen. (180,181) Vor allem kommt es während des negativen intrathorakalen Drucks zu hohen transmuralen Druckgradienten über der Herzwand (19). Man vermutet, dass

aufgrund der Dehnung bestimmter Ca^{2+} -Kanäle dabei signifikante Repolarisationsgradienten auftreten, die frühe und späte Nachdepolarisationen triggern können und somit die Assoziation zwischen obstruktiven respiratorischen Ereignissen, wie sie bei OSA vorkommen und Arrhythmien verdeutlichen. (182,183)

Linz et al. haben anhand eines Schweinemodells durch Okklusion des oberen Pharynx obstruktive Apnoe-Manöver mit appliziertem negativen intrathorakalem Druck von -100mbar und obstruktive Apnoe-Manöver ohne negative Druckapplikation durchgeführt. Dabei konnten sie beobachten, dass negative applizierte Drücke während der trachealen Okklusion, nicht aber die Okklusion alleine, die atriale Refraktärzeit sowie die monophasischen Aktionspotenziale verkürzten und somit Extrasystolen im Vorhof triggerten, die wiederum VHF auslösen konnten. (184)

Beim Menschen stellt das Müller Manöver (MM) ein adäquates Manöver zur Simulation von obstruktiven Apnoen mit negativen intrathorakalen Druckschwankungen dar. Zudem nehmen bei diesem Manöver weder Hypoxie, noch Arousals aus dem Schlaf oder Begleiterkrankungen, wie sie es bei OSAS häufig gibt, einen Einfluss. (185,186) Schlatzer et al. haben versucht, isoliert den Effekt negativer intrathorakaler Drücke auf die Repolarisation zu untersuchen, indem die Arbeitsgruppe bei 44 Testpersonen simulierte Apnoe Manöver durchführten. Obstruktive respiratorische Ereignisse wurden durch das MM und das Inspiratory Threshold Load (ITH) Manöver simuliert. Dabei wurden Drücke bis -30mmHg erreicht. Zentrale respiratorische Ereignisse wurden durch endexpiratorisches Luftanhaltens simuliert. (187) Vor allem durch das MM, weniger ausgeprägt auch durch das ITH Manöver, konnte ein Anstieg des QT_c -Intervalls während und nach der respiratorischen Simulationen festgestellt werden. Das TpTe -Intervall verlängerte sich nur nach stattgehabtem MM. Zusätzlich wurde die Rate von SVES bei Patienten mit vorbestehendem VHF erhöht. Im Gegensatz dazu konnte weder eine Veränderung der Repolarisation noch ein vermehrtes Auftreten von SVES bei demselben Patientenkollektiv unter simulierten zentralen Apnoen festgestellt werden. (178)

Die Vermutung liegt nahe, dass die unterschiedlichen Ergebnisse der ventrikulären Repolarisation und der transmuralen Dispersion bei respiratorischen obstruktiven Ereignissen im Vergleich zu zentralen respiratorischen Ereignissen bei den Patienten dieser Arbeit durch den intrathorakalen negativen Druck zu erklären ist, der bei Obstruktionen bis zu -80 mbar betrug. Somit assoziierten wir ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörung akut während und kurz nach den obstruktiven Apnoeepisoden.

5.2.2 Einfluss des autonomen Nervensystems während obstruktiver respiratorischer Ereignisse auf die Repolarisation

Zusätzlich zu dem generierten negativen intrathorakalen Druck während obstruktiver Apnoen sind vermutlich Veränderungen kardialer autonomer Aktivität verantwortlich für das gehäufte Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen, da dadurch eine verstärkte ventrikuläre Heterogenität der Repolarisation entsteht. (122)

Die Atembemühungen gegen den okkludierten Pharynx wie es beispielsweise bei OSA Patienten der Fall ist, führen zur Steigerung der Sympathikusaktivität. (19) In einem Tiermodell konnten durch induzierte negative intrathorakale Drücke die Refraktärzeit der Vorhofmyokardzellen verkürzt werden, sodass es zu einer wesentlichen Steigerung des Auslösens von VHF kam. Die Verkürzung der Refraktärzeit wurde dabei durch die Aktivität des N. Vagus ausgelöst. (184) Die Empfindlichkeit VHF auszubilden wird wiederum durch eine hohe Sympathikusaktivität verstärkt, sodass die Dysbalance des autonomen Nervensystems u.a. für das Risiko Rhythmusstörungen bei OSA auszubilden eine entscheidende Rolle spielt. (188) In einer experimentellen Studie von Somers und Kollegen mit 12 gesunden Probanden konnten intrathorakale Druckschwankungen durch das Mueller Manöver generiert werden. Dies führte zu einem Anstieg postganglionärer sympathischer Nervenaktivität um 200 % und zugleich zum Anstieg des Blutdrucks am Ende der Apnoe um 14 %. (189) Die Dysbalance des Tonus des autonomen Nervensystems wurde als wichtiger Faktor für die Entstehung von kardialen Arrhythmien bei Schlafapnoe Patienten beschrieben. (190) Besonders die Fluktuationen des sympathischen und parasympathischen Tonus während obstruktiver Apnoen bei OSA Patienten induzieren vermutlich die Entstehung von Rhythmusstörungen. (191,192) Erhöhte Sympathikusaktivität im Alter geht mit arterieller Wandverdickung einher und könnte kardial somit Herzfrequenzstörungen provozieren. (193) Es wird vermutet, dass die CPAP-Therapie bei OSA-Patienten diesem Mechanismus entgegenwirkt und günstige Effekte auf die sympatho-vagale Balance am Tage ausübt, indem beispielsweise die Sensitivität des Baroreflexes erhöht wird. (194) Das mag vermutlich auch der Grund sein für die Ergebnisse in einer Langzeitstudie von Marin et al. Dort wiesen Patienten mit schwerem OSAS ein signifikant höheres Risiko an kardiovaskulären Ereignissen auf, als Patienten mit schwerer OSAS, welche mittels CPAP therapiert wurden. (4) Die parasympathische Aktivität wird erhöht und der Sympathikotonus reduziert, sodass das Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien und somit des plötzlichen Herztods vermindert wird. (61) Es ist bereits bekannt, dass das QT-Intervall durch das autonome Nervensystem beeinflusst

wird. (195,196) Baumert et al. suggerierten, dass eine vermehrte Sympathikusaktivität zu einer erhöhten Fluktuation von Schlag-zu-Schlag QT-Variabilität führt. (197) Experimentell induzierte sympathische Nervenaktivität bei Menschen führte zu einer positiven Korrelation mit der QT-Variabilität bei Hypertonikern. (198) Eine erhöhte QT-Variabilität wurde bei vielen kardialen Pathologien (198,199) und auch nicht-kardialen Erkrankungen untersucht. (200,201) Dabei konnte bereits nachgewiesen werden, dass die QT-Variabilität bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen kurz vor Auftreten ventrikulärer Tachykardien erhöht ist (202) und dass eine Assoziation zwischen erhöhter QT-Variabilität und ventrikulärer Tachykardien besteht. (203) Das bedeutet, dass die ventrikuläre Repolarisation und somit die QT-Variabilität maßgeblich von der autonomen sympathischen Nervenaktivität abhängen. (197) Diese Ergebnisse sind konkordant mit denen von Piccirillo et al. (198)

Yagishita et al. untersuchten den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die kardiale Dispersion. Eine vermehrte sympathische Nervenaktivität durch elektrische Stimulation des Ganglion Stellatums führte bei Schweinen zur Verlängerung des TpTe-Intervalls. Erhöhte Norepinephrin-Konzentrationen die im Blut zirkulierten, führten interessanterweise nicht zu Veränderungen der TpTe-Dauer. (204) Es ist bekannt, dass sympathische Nervenstimulationen das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und für frühe Nachdepolarisationen erhöhen. (205-207) Die Ergebnisse von Yagishita et al. suggerieren somit, dass die Verlängerung des TpTe-Intervalls die kardiale Sympathikusaktivität reflektiert, was wiederum zum plötzlichen Herztod führen kann. (204)

Gesunder Schlaf geht mit einer verminderten Aktivität des Sympathikus und Überwiegen des parasympathischen Nervensystems einher. (208,209) In der Non-REM Schlafphase kann bei gesunden Individuen im Gegensatz zur REM-Schlafphase oder im Wachzustand eine deutliche Abnahme der sympathischen Nervenaktivität, Herzfrequenz und des Blutdrucks beobachtet werden. (100) Dabei führen störende Arousal-Stimuli zu kurzfristigen Anstiegen der Aktivität des Sympathikus und des Blutdrucks. (100,229,230) Bei OSA ist die Schlafstruktur durch wiederkehrende Arousal gestört. (1) Die periapnoeischen Veränderungen der Repolarisation sowie die kurzfristigen Herzfrequenzanstiege unmittelbar nach einem obstruktiven respiratorischen Ereignis, die in dieser Arbeit beobachtet wurden, könnten unter anderem durch die verstärkte Sympathikusaktivierung durch ebendiese Arousal Manöver zu erklären sein. Ob eine sympathische Aktivierung im Rahmen der Arousal Reaktion bei den beobachteten transienten Veränderungen der ventrikulären Repolarisation bei obstruktiven respiratorischen Ereignissen eine Rolle spielt, muss jedoch in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

CPAP-Therapie reduziert bei OSA-Patienten das Auftreten von VES. (96,97) In einer

großen randomisierten kontrollierten Studie von Kohler et al. über die Auswirkungen der CPAP-Therapie bei OSA-Patienten konnte eine signifikante Verminderung des Normetanephrens im 24h-Sammelurin festgestellt werden. Nach vierwöchiger therapeutischer Behandlung mit CPAP sanken die Werte des Normetanephrens um 26 %. (194) Dies wird von den Ergebnissen einer unkontrollierten Studie von Hedner et al. unterstützt. Hier konnten signifikant niedrigere Urinspiegel von Vanillinmandelsäure und Metanephrin nach durchschnittlich 20,5 Monaten CPAP-Therapie bei Patienten mit schwerer OSA gemessen werden. (210) Auch Ziegler und Kollegen konnten verminderte Werte für Norepinephrin im Urin bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA nach CPAP-Therapie feststellen. (211) Die verminderten Werte des Norepinephrins und der Vanillinmandelsäure weisen im Umkehrschluss auf eine reduzierte sympathische Nervenaktivität hin. (194)

5.3 Einfluss zentraler Apnoen auf die Repolarisation in Assoziation mit unseren Ergebnissen

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei obstruktiven respiratorischen Ereignissen konnten bei Patienten dieser Arbeit während zentraler respiratorischer Ereignisse gleicher Länge und gleicher Werte für die Sauerstoffdesaturierung keine Verlängerung der ventrikulären Repolarisation oder der TDR festgestellt werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass während zentraler Apnoen zum einen die sympathische Aktivität und die Chemostimulation durch die zu Beginn niedrigen PaCO_2 Werte unterhalb der Apnoe-Schwelle minimal sind und zum Anderen keine negativen Drücke im Thorax herrschen und wiederum kein transmuraler Druckgradient über der Herzwand aufgebaut wird. Das Maximum der Sympathikusaktivität und der Chemostimulation findet während der ventilatorischen Phase statt, wo es wiederum v.a. bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz zum Aufbau negativer intrathorakaler Drücke infolge der pulmonalvenösen Stauung kommen kann. (212) Bei ZSA sind VES vor allem während der hyperpnoeischen Phase und nicht in der apnoeischen Phase zu detektieren. (94,95) Dies legt nahe, dass die Repolarisationsmarker, in Einklang mit unseren Ergebnissen, während der zentralen respiratorischen Ereignisse in der Regel nicht verlängert sind. Gleiches gilt für inkomplette Obstruktionen bzw. Hypopnoen der oberen Atemwege. Diese waren mit sehr inhomogenen SO_2 -Abfällen assoziiert, was die Evaluation und den strukturierten Vergleich mit den anderen respiratorischen Ereignissen schwierig machte.

Dennoch gilt ZSA bei HI Patienten als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen (69) und als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität. (71) OSA und ZSA sind unabhängig assoziiert mit einer verkürzten ereignisfreien Überlebenszeit bis zum Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und bis zum Einsatz einer Kardioverter-Defibrillator-Therapie. (69) Lanfranchi et al. haben bei 17 Patienten mit Herzinsuffizienz und ZSA nachgewiesen, dass VES häufiger bei Patienten mit schwerer ZSA als bei Patienten mit milder ZSA vorkamen. (71) Die Vermutung, dass SBAS als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen gelten, wird dadurch gestützt, dass Patienten mit bekannten ventrikulären Arrhythmien bei erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion eine hohe Prävalenz (60 %) für SBAS aufweisen. (213) In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 101 Patienten von Staniforth et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen bei ICD Trägern mit ZSA im Vergleich zu ICD Trägern ohne ZSA. Allerdings wurde die ZSA nur anhand von Sauerstoffdesaturierungen, welche in der Nacht mittels Oxymetrie gemessen

wurden, diagnostiziert. Eine PSG wurde nicht durchgeführt. (214) Im Gegensatz dazu führten Bitter et al. eine prospektive Beobachtungsstudie von 2004-2008 mit 255 Patienten durch. Dies war eine der ersten Studien, die den Einfluss von ZSA und OSA auf maligne Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit HI aufführten. Sechs Monate vor Studienbeginn erhielten die Patienten ein Kardioverter-Defibrillator Device (CRT-D). Ebenso wurde ein SBAS-Screening durchgeführt. Es zeigte sich, dass OSA und ZSA unabhängig mit deutlich früherem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bzw. CRT-D Entladungen assoziiert waren als im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SA. (69)

5.3.1 Einfluss des autonomen Nervensystems bei zentralen respiratorischen Ereignissen

Patienten mit OSA aktivieren durch Hypoxie und die wiederkehrenden Arousals in der Nacht dauerhaft den Sympathikus. (215) Bei ZSA kommt es weniger durch die Hypoxie aber vor allem aufgrund von Arousals am Ende der Hyperventilationsphasen und Oszillationen der Ventilation zu exzessiven Anstiegen der sympathischen Nervenaktivität. (216,217)

Das erhöhte arrhythmogene Risiko bei ZSA Patienten ist allerdings vermutlich nicht nur durch direkt schlafbezogene Mechanismen, sondern durch neurohumorale Störungen während des Tages bedingt. (69) Durch neurohumorale Veränderungen kommt es zur Steigerung der sympathischen Aktivität und Störungen der kardiorespiratorischen Reflexkontrolle mit gedämpfter Sensitivität des Baroreflexes, was zur Steigerung der Herzfrequenz und zur Erhöhung des peripheren Widerstands führt. (218) Weiterhin führt die neurohumorale Dysregulation zu einer überschießenden ventilatorischen Antwort auf Anstrengung (219). Ebenso führt die Hypersensitivität der Chemorezeptoren auch tagsüber zur erhöhten Tendenz der Hyperventilation (132) und beeinträchtigt die Prognose. (219) All diese Mechanismen und die zusätzliche kardiale Hypoxie, die während zentraler Apnoen generiert wird, scheinen der Trigger ventrikuläre Arrhythmien zu sein. (214)

5.4 Einfluss von CPAP bei OSA auf die kardiale Repolarisation

OSA ist mit verschiedenen atrialen (19,63,184,190,191) und ventrikulären Rhythmusstörungen (69,173) assoziiert. Fraglich ist derzeit noch, ob durch CPAP eine effektive kardioprotektive Therapie für OSA Patienten besteht.

5.4.1 Einfluss von CPAP auf VHF bei OSA

Die Prävalenz für VHF bei OSA Patienten ist mit 32 bis 49% sehr hoch. (19,220-222) In einer prospektiven Studie von Matiello et al. wurde schwere OSA als unabhängiger Risikofaktor für das Wiederauftreten von VHF in den ersten 6 Monaten nach Pulmonalvenenisolation angesehen. Auch Patienten mit schwerer OSA, die während und nach der Pulmonalvenenisolation mittels CPAP therapiert wurden, wiesen ähnlich hohe Rezidivraten des VHF auf. (223) Matiello et al. vermuteten, dass ein bereits eingetretener Schaden des Vorhofs auch durch CPAP Therapie nicht mehr reversibel ist und dass CPAP-Therapie aus diesem Grund so früh wie möglich begonnen werden sollte. (223)

Eine prospektive Observationsstudie von Kanagala et al. verdeutlichte den Zusammenhang von OSA und der Rezidivrate von VHF nach Kardioversion. Patienten mit bekannter OSA hatten ein höheres Rezidivrisiko nach Kardioversion als Patienten, bei denen kein OSA diagnostiziert war bzw. kein OSA vorlag. Eine akkurat angewandte Therapie mit CPAP in der OSA Gruppe reduzierte das Risiko des Wiederauftretens von VHF im Vergleich zu Patienten, die keine Behandlung erhielten oder inkompliant waren. In den Vergleichsgruppen gab es keine Unterschiede was Alter, Geschlecht, BMI, antiarrhythmische Therapie, echokardiographische Beurteilung, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus betraf, sodass eine erhöhte Rezidivrate des VHF aufgrund dieser Faktoren weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. (187) Kanagala et al. schlussfolgerten, dass die Behandlung von OSA das Risiko des Auftretens von Arrhythmien verhindern könnte. (187) Allerdings fand keine Randomisierung bezüglich der CPAP-Therapie bei den untersuchten OSA-Patienten statt, sodass nicht auszuschließen ist, dass eine Incompliance gegenüber CPAP nicht auf für die Medikamenteneinnahme gilt und somit eine Bias im Patientenkollektiv bestand. Schlussfolgernd kann eine kausale Beziehung zwischen OSA und Auftreten von VHF nur durch randomisierte kontrollierte Studien bewiesen werden, welche bisher noch ausstehen. (175)

5.4.2 Einfluss von CPAP bei OSA auf die ventrikuläre kardiale Repolarisation

Es gibt bereits durch randomisierte kontrollierte Studien untermauerte, starke Hinweise, dass OSA mit Störungen der kardialen Repolarisation einhergeht und dass CPAP-Therapie die kardiale Repolarisation bei korrekter Anwendung normalisiert. (9,224)

Rossi et al. zeigten in einer RCT mit 42 Patienten, dass ein CPAP-Auslassversuch über 2 Wochen bei etablierter CPAP-Therapie bei Patienten mit schwerer OSA zur deutlichen Zunahme des QT_c und des TpTe Intervalls führte. Die Forscher suggerierten aufgrund dieser Ergebnisse die mögliche Verbindung zwischen OSA, kardialen Rhythmusstörungen und plötzlichem Herztod. (9) Es bestand eine positive Korrelation zwischen Verlängerung des QT_c und TpTe-Intervalls mit dem Schweregrad der OSA. Zudem konnte eine Korrelation zwischen veränderter QT_c-Intervalle und Veränderung der Noradrenalin-Spiegel im Urin festgestellt werden, sodass die vermehrte Aktivität des sympathischen Nervensystems wiederum einer der möglichen Mechanismen sind, welche zur Verlängerung der Repolarisationsmarker bei OSA führen. (9) Laut Panikkath et al. (159) geht ein TpTe-Intervall > 100ms und eine QT_c-Zeit > 430 ms mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einher. (159) Dementsprechend wäre dies bei mehr als 50% der Patienten, die auf 2 Wochen subtherapeutische CPAP Behandlung randomisiert wurden, der Fall. (9) Im Mittel konnten wir bei unseren Patienten peripnoeisch bei obstruktiven respiratorischen Ereignissen akute Verlängerungen des QT_c-Intervalls von fast 480 ms feststellen, sodass auch hier laut Panikkath et al. das Risiko für plötzlichen Herztod erhöht ist. Die akuten peripnoeischen Veränderungen der Repolarisation und der TDR waren bei unseren Probanden innerhalb kurzer Zeit reversibel. Eine Vergleichsgruppe mit Patienten die eine Behandlung mittels CPAP erhielt, gab es nicht. Jedoch beschrieb Gillis bereits 1991, dass akute Veränderungen des QT_c-Intervalls durch CPAP reversibel waren. (136) 2018 erschien eine weitere RCT mit 118 Patienten, welche die Effekte zwischen CPAP bei OSA auf die kardiale Repolarisation v.a. im Tagesverlauf untersuchte. (224) Bei Patienten mit moderater und schwerer OSA führte CPAP besonders in den Abendstunden zu einer Reduktion des QT_c-Intervalls. Am deutlichsten waren die Verkürzungen des Intervalls wenn die QT_c-Dauer vor CPAP-Anwendung > 430ms betrug. In der Placebo Gruppe zeigte sich hingegen kein Unterschied der Intervalldauer bei subtherapeutischer CPAP-Therapie. (224) Zusammenfassend ist zu sagen, dass OSA die Repolarisationszeit verlängert und CPAP die Inhomogenität der Repolarisation (225) sowie die Dauer der Repolarisation reduziert und somit das Risiko für plötzlichen Herztod zu verringern scheint. (224)

Weitere zukünftige RCTs müssen folgen, um die Frage zu klären, ob es durch OSA zu irreversiblen Langzeiteffekten der kardialen Repolarisation kommt.

5.5 Limitationen

Wir haben EKG-Aufnahmen ausgewertet, um die Veränderungen der ventrikulären Repolarisation beurteilen zu können. Allerdings haben wir keine Langzeit-EKG Analysen durchgeführt, um die ventrikuläre Repolarisation auch während des Tages beurteilen zu können und um gegebenenfalls nicht reversible Veränderungen der Repolarisation festzustellen. Ebenfalls haben wir keine elektrophysiologischen Messungen durchgeführt, was als invasive Methode mehr Aufschluss über Herzrhythmusstörungen bei SBAS-Patienten liefern könnte. Sicher ist, dass die Verlängerung des RT-Intervalls sowie die Verlängerung des TpTe-Intervalls anerkannte Risikofaktoren für das Auftreten maligner kardialer Rhythmusstörungen sowie des plötzlichen Herztods sind. (121,125,128,159-161) Im Vergleich zu anderen Studien die QT_c nutzten um Aussagen über die Arrhythmogenität zu machen, bestimmten wir RT_c. Damit erhöhten wir die Reproduzierbarkeit der Analyse der ventrikulären Repolarisation und minimierten somit deutlich die Entstehung der Observer-Bias bei der manuellen Auswertung der Daten. Jedoch ist somit der Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien die das QT-Intervall bzw. QT_c nutzten, eingeschränkt. Um weitestgehend Probleme mit der Bestimmung des Endes der T-Welle zu vermeiden, wurde eine Tangente an den absteigenden Ast der positiven T-Welle bzw. den aufsteigenden Ast der negativen T-Welle angelegt und der Schnittpunkt mit der Baseline bestimmt. Somit war das Auswerten bei niedrigen Amplituden, negativen T-Wellen oder beim Vorhandensein einer U-Welle unproblematisch. Zudem wurden gut auswertbare EKG selektiert. Auch hiermit reduzierten wir deutlich die Observer-Bias und konnten die Reproduzierbarkeit des RT- sowie TpTe-Intervalls sichern. (226)

Um eine bessere Vergleichbarkeit der respiratorischen Ereignisse zu erzielen, wurden lediglich Episoden mit SO₂-Abfällen unter 80 % sowie einer Dauer von mindestens 20 Sekunden für die Untersuchungen herangezogen. Da eine Apnoe nicht zwingend mit einem solch drastischen SO₂-Abfall assoziiert sein muss und bereits definiert ist ab einem Sistieren des Luftflusses an Mund und Nase >10 Sekunden (5,8) sollte dies bei der Interpretation der Repolarisationsmarker bedacht werden. Es ist möglich, dass nicht jedes obstruktive oder zentrale respiratorische Ereignis solch deutliche Änderungen im TpTe oder RT Intervall zeigt.

In dieser Arbeit wurde bei den Patienten eine PG anstelle einer kompletten PSG durchgeführt, welche den Goldstandard in der Diagnostik der SBAS darstellt. Die Unterscheidung des Übergangs von Schlaf- in den Wachzustand von zentralen Apnoe-Episoden während des Schlafs war aus diesem Grund nicht immer eindeutig abzugrenzen.

Um den Vergleich mit anderen Studien zu verbessern, wurde das RT- und das TpTe-Intervall

mittels der Bazett-Formel Herzfrequenz-korrigiert, da diese noch immer als klinischer Standard zählt und somit am häufigsten verwendet wird. Es ist jedoch bekannt, dass bei hohen Herzfrequenzen die Bazett-Formel inakkurat berechnet. (227) Mit der Bazett-Formel werden schnellere Herzfrequenzen überkorrigiert und langsamere Herzfrequenzen unterkorrigiert, sodass letztlich die Anzahl der Patienten mit potentiell gefährlichen QT_c-Verlängerungen steigt. (228)

Eine deutliche Limitation der Aussagekraft dieser Studie ist die geringe Anzahl der untersuchten Patienten und das Fehlen einer oder mehrerer Vergleichsgruppen beispielsweise mit gesunden Probanden oder Patienten, deren Schlafapnoe behandelt wird. Um die Ergebnisse zu bestätigen, sollten weitere Studien mit großen Populationen und weitergehende elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

5.6 Zusammenfassung

SBAS sind mit vermehrtem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert. (213) Dabei gelten die Verlängerung des RT-Intervalls und des TpTe-Intervalls als aussagekräftige Marker für die Repolarisation und die Inhomogenität der Repolarisation (126,130,162-166) und sind bei kardialen sowie nicht kardial-bedingten Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (121)

In dieser Arbeit wurden zum ersten Mal akute periapnoeische Veränderungen von obstruktiven respiratorischen Ereignissen im Vergleich zu zentralen respiratorischen Ereignissen anhand der Repolarisationsmarker RT- und TpTe bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe während des Schlafs nachgewiesen. Obstruktive Apnoen bei Patienten mit gemischter Schlafapnoe, nicht aber zentrale Apnoen bei der gleichen Patientenpopulation, führten zur Verlängerung des RT-Intervalls und zur vermehrten transmuralen Dispersion der kardialen Repolarisation. Diese elektrophysiologischen Veränderungen waren innerhalb weniger Minuten reversibel. Die Verlängerung der Repolarisation entspricht einer vermehrten Heterogenität der ventrikulären Repolarisation (121,159-161) und ist mit VES während obstruktiver Apnoen assoziiert. (94) Auch bei simulierten obstruktiven Apnoen konnten die Verlängerung des QT- und des TpTe-Intervalls beobachtet werden. (176) Intrathorakale Druckschwankungen und sympathische Nervenaktivierungen führen zur Verlängerung der Repolarisation bei OSA Patienten (101) und spielen deshalb vermutlich eine wichtige Rolle in der Entstehung von SVES und VES. (93,177) CPAP Therapie führt zur Reduktion der Frequenz von VES während des Schlafs. Dies lässt den Schluss eines kausalen Zusammenhangs zwischen OSA und dem Auftreten VES während des Schlafs zu. (94,96)

Die ventrikuläre Repolarisation scheint abhängig von der sympathischen Nervenaktivität zu sein (197) und führt zur Verlängerung des TpTe-Intervalls (204). Dabei führen die Atembemühungen gegen den okkludierten Pharynx zur Steigerung der Sympathikusaktivität. (19) Daraus lässt sich schließen, dass die periapnoeischen Veränderungen, die bei unserer Arbeit gesehen wurden, durch eine verstärkte Sympathikusaktivierung zu erklären sind und dies ein wichtiger Faktor in der Entstehung von kardialen ventrikulären Arrhythmien bei Schlafapnoe-Patienten ist. (190) Während zentraler Apnoen bei den Patienten dieser Arbeit konnten keine Veränderungen der Repolarisationsparameter aufgezeigt werden. Während zentraler Apnoen ist zum einen die sympathische Aktivität und zum anderen die Chemostimulation minimal, außerdem werden keine negativen intrathorakalen Drücke generiert, (212) dennoch sind zentrale respiratorische Ereignisse mit plötzlichem Herztod und

erhöhtem Risiko für Rhythmusstörungen assoziiert. Aus diesem Grund muss man die ursächlichen Mechanismen für ventrikuläre Rhythmusstörungen nicht nur während nächtlicher zentraler Apnoen suchen. Diese sind vermutlich vielmehr durch neurohumorale Veränderungen während des Tages oder durch strukturelles Remodelling am Herzen zu erklären. (69)

CPAP-Therapie bei OSA Patienten hat vermutlich günstige Effekte auf die sympatho-vagale Balance. Durch Steigerung der parasympathischen Aktivität und Senkung des Sympathikus wird das Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen gesenkt. (61) Weitere große RCTs müssen folgen, um irreversible Langzeiteffekte der kardialen Repolarisation durch OSA zu eruieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82–93.
2. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, Oldenburg O. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:705–718.
3. Linz D, Linz B, Hohl M, Böhm M. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications. *Sleep Med Rev*. 2016;26, 87–94.
4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046–1053.
5. A Report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related sleep disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667–89.
6. Bekfani T, Abraham WT. Current and future developments in the field of central sleep apnoea. *Europace*. 2016; 18(8):1123-34.
7. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667–89.
8. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons B, Dement WC. Sleep apnea syndrome; can it induce hemodynamic changes? *West J Med*. 1975;123;7-16.
9. Rossi VA, Stoewhas AC, Camen G, Steffel J, Bloch KE, Stradling JR, Kohler M. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2206-12.
10. Guilleminaut C, Tilkian A, William C, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-484.
11. Aserinsky. E. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science*. 1965;150:763-66.
12. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea – pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:185-92.
13. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3:509–514.
14. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1673–1689.

15. Denson SE, Taussig LM, Pond GD. Intraluminal tracheal cyst producing airway obstruction in the newborn infant. *J Pediatr.* 1976;88:521–522.
16. Schwab RJ, Geftter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Disease.* 1993;148:1385–1400.
17. Koenig JS, Thach BT. Effects of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol.* 1988;64:2294–2299.
18. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2003;13:676-83.
19. Kasai T, Bradley T. D. Obstructive sleep apnea and heart failure: Pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011; (2), 119–127.
20. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:241–6.
21. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mark S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in heart failure. *Circulation.* 2010;121:1598 – 605.
22. Fogel RB, Trinder J, Malhotra A, Raneri J, Schory K, Kleverlaan D, White DP, Pierce RJ. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnea versus controls. *J Physiol.* 2005;564: 549–562.
23. Fogel RB, White DP, Pierce RJ, Malhotra A, Edwards JK, Dunai J, Kleverlaan D, and Trinder J. Control of upper airway muscle activity in younger versus older men during sleep onset. *J Physiol.* 2003;553: 533–544.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle- aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
25. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep-disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149: 722–726.
26. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 1151–1158.
27. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1995;108:375–381.
28. Punjabi N.M., Newman A., Young T., Resnick H.E., Sanders M. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 15;177(10):1150-5.
29. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive Sleep Apnea. *J Appl Physiol.*

2005;99(6):2440-50.

30. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;19;52(8):686-717.

31. Guilleminault C, Billiard M, Montplaisir J, Dement WC. Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness. *J Neurol Sci*. 1975;26:377-93.

32. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986;315: 1327–1331.

33. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97:2154–9.

34. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Euro J Heart Fail*. 2007;9:251 – 7.

35. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106:21–8.

36. Stokes W. The diseases of the heart and the aorta. Dublin: Hodges and Smith, 1854:323-324.

37. Harrison TR, King CE, Calhoun JA, Harrison WG. Congestive heart failure: Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnoea at the onset of sleep. *Arch Intern Med*. 1934;53:891-910.

38. Dowell AR, Buckley CE, Cohen R, Whalen RE, Sieker HO, and Durham NC. Cheyne-Stokes respiration: a review of clinical manifestations and critique of physiological mechanisms. *Arch Intern Med*. 1971;127: 712-26.

39. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzler M, Steinmetz H. Cheyne-stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45:820-1.

40. Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest*. 1995;107:952 – 8.

41. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101–6.

42. Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med*. 2003;4:195–199.

43. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485–491.
44. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006;166:1716–22.
45. Teschler H. Volkskrankheit SBAS: Apnoe-Diagnostik mit dem EKG. *Kardioforum.* 2008.
46. Collop NA, vMcDowell Anderson W, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(7): 737–747.
47. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9), 1006–1014.
48. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(1), 68–73.
49. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Euro Heart J.* 2008;29(13), 1662–1669.
50. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
51. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax.* 2000; 55: 736–740.
52. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, Tracy RP, Rueschman M, Blumenthal RS, Lewis EF, Bhatt DL, Redline S. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2276–2285.
53. Linz D, Arzt M. Schlafstörungen und Herzerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015; 140: 1272–1277.
54. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 565–571.
55. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 107: 2589–2594
56. Linz D, Hohl M, Ukena C, Mahfoud F, Wirth K, Neuberger HR, Böhm M. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions after cardioversion. *Euro Respir J.*

2015;45(5):1332-40.

57. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108: 47–51.

58. Monahan K, Brewster J, Wang L et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110: 369–372.

59. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 300–305.

60. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10, 701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 610–616.

61. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206–14.

62. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM.. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Euro Heart J.* 2008;29(13), 1662–1669.

63. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307: 2169–2176.

64. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH / ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Euro Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.

65. Paulino A, Damy T, Margarit L, Stoica M, Deswarte G, Khouri, Vermes E, Meizels A, Hittinger L, d'Ortho MPL. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:169–75.

66. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2009;15:279–85.
67. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M, Neill A. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest.* 2005;128:2116–22.
68. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Morrell MJ, Simonds AK. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Euro J Heart Fail.* 2007;9:243–50.
69. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Euro Heart J.* 2011;32:61–74.
70. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation.* 1999;99(12).
71. Lanfranchi P, Somers V, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnoea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation.* 2003;107:727–32.
72. Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:272–6.
73. Mansfield D, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea, congestive heart failure and cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2005;14: S2–7.
74. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet.* 1991;338:1480–1484.
75. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation.* 1998; 96:2269–2275.
76. Akashiba T, Kurashina K, Minemura H, Yamamoto H, Horie T. Daytime hypertension and the effects of short term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med.* 1995;34:528–532.
77. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:473–479.
78. Naughton MT¹, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne- Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:92–97.

79. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarrón C, Sojo A, Montserrat JM, Barbe F, Alonso-Gomez AM, Rubio R, Lobo JL, Duran-Cantolla J, Zorrilla V, Nuñez R, Cortés J, Jiménez A, Cifrián J, Ortega M, Carpizo R, Sánchez A, Terán J, Iglesias L, Fernández C, Alonso ML, Cordero J, Roig E, Pérez F, Muxi A, Gude F, Amaro A, Calvo U, Masa JF, Utrabo I, Porras Y, Lanchas I, Sánchez E. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med.* 2008;9:660–6.
80. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, Newby DE. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Euro Heart J.* 2007;28:1221–7.
81. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008;133:690–6.
82. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115:3173–80.
83. Javaheri S. CPAP should not be used for central sleep apnea in congestive heart failure. *Journal of clinical sleep medicine.* 2006;2:399–402.
84. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d’Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Eng J Med.* 2015;373:1095–1105.
85. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, Lamp B. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *Euro J Heart Fail.* 2007;9:820–6.
86. Kara T, Novak M, Nykodym J, Bybke KA, Meluzin J, Orban M, Novakova Z, Lipoldova J, Hayes DL, Soucek M, Vitovec J, Somers VK. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest.* 2008;134:87–93.
87. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace.* 2011;13:1174–9.
88. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, Anderson M, Kirk M, Benser ME, Tosi C, Carlisle C, Millman RP, Buxton A. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest.* 2007;132:433–9.
89. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, Gutleben KJ, Khayat R, Merliss A, Harsch MR, Holcomb RG, Javaheri S, Ponikowski P. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail.* 2015;3:360–9.
90. Lown B, Tykocinski M, Garfein A, Brooks P. Sleep and ventricular premature beats. *Circulation.* 1973;48:691–701.

91. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnoea. *Chest*. 2009;88:335–340.
92. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52:490–494.
93. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S, Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910–916.
94. Ryan MC, Juvet S, Leung R, Bradley TD. Timing of Nocturnal Ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea. *Chest*. 2008; 133:934–940.
95. Leung RS, Diep TM, Bowman ME, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Provocation of ventricular ectopy by Cheyne–Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep*. 2004;27:1337–1343.
96. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60:781–785.
97. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000; 101:392–397.
98. Bitter T, Gutleben KJ, Nölker G, Westerheide N, Prinz C, Dimitriadis Z, Horstkotte D, Vogt J, Oldenburg O. Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24: 1132–1140.
99. Linz D, Hohl M, Nickel A, Mahfoud F, Wagner M, Ewen S, Schotten U, Maack C, Wirth K, Böhm M. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2013; 62: 767–774.
100. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med*. 1993;328:303–307.
101. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897–1904.
102. Bonsignore MR, Romano S, Marrone O, Chiodi M, Bonsignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. *Sleep*. 1997; 20: 1167–74.
103. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 583–89.
104. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca²⁺-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res*. 1986; 59: 270–82.
105. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in

humans. Clin Sci. 1995; 89: 165–69.

106. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet. 1981;1: 862–65.

107. Xie A, Rutherford R, Rankin F, Wong B, Bradley T., Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients idiopathic central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1950-5.

108. Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. N Eng J Med. 1981;305: 325 – 30.

109. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. Chest. 2000;117:205–25.

110. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. Clinics. 2005;60: 333 – 44.

111. Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1994;250:489- 95.

112. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. J Appl Physiol. 1983;55:813- 22.

113. Fink BR. Influence of cerebral activity of wakefulness on regulation of breathing. J Appl Physiol. 1961;16:15-20.

114. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis. 1993;148:330 – 8.

115. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO₂. Chest. 1993;104: 1079 – 84.

116. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2194–200.

117. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. N Eng J Med. 1999;341:949–54.

118. Hall M, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:376 – 81.

119. Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, Russell D. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:371–86.

120. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol. 2008; 41:575–580.

121. Elming H, Brendorp B, Kober L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6:289–294.
122. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, Yiginer O, Yalcin M, Guney MS, Cebeci BS. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35(8), 966–972.
123. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008; 41:567–574.
124. McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU cost action B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007; 1:156–1784.
125. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, Belhassen B, Hochenberg M, Viskin S. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:320–328.
126. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, Itoh H, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol.* 2002; 25:335–339.
127. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, Toft E, Wang F, Struijk JJ, Kanters JK. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009; 42:555–560.
128. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999;354:1625–1633.
129. El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pace.* 1999;22:91–110.
130. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak–Tend and Tpeak–Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1828–1834.
131. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res.* 1991; 68:1729–1741.
132. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res.* 2001;10:253–64.
133. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, L L Boland, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19–25.

134. Serizawa N, Yumino D, Kajimoto K, Tagawa Y, Takagi A, Shoda M, Kasanuki H, Hagiwara N. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol.* 2008;102:1064–8.
135. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart.* 2009;95:819–24.
136. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1991;14:346–350. [SEP]
137. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengu H, Ozkurt S, Kılıc M, Fisekci F, Kuru O, Delen O. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25: 677–681.
138. Sökmen E, Özbek SC, Çelik M, Sivri S, Metin M, Avcu M. Changes in the parameters of ventricular repolarization during preapnea, apnea, and postapnea periods in patients with obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018; 41(7):762-766.
139. Conrath CE, Opthof T. Ventricular repolarization: an overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92: 269–307.
140. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84:1136–1144.
141. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Köber L, Kirchhoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur heart J.* 1998;19:1391–1400.
142. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074–1077.
143. Kaprilian R, Wickenden AD, Kassini Z, Parker TG, Liu PP, Backx PH. Relationship between K⁺ channel down-regulation and [Ca²⁺] in rat ventricular myocytes following myocardial infarction. *J Physiol.* 1999;15:229–245.
144. Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, Kass D, Feldman AM, Marban E. Sudden cardiac death in heart failure. *Circulation.* 1994;90:2534–2539.
145. Brooksby P, Batin PD, Nolan J. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur heart J.* 1999;20:1335–1341.
146. Dovel HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Scapin O, Perrone SV. Non-sustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation.* 1996;94: 3198–3203.
147. Gonin JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr E, Vinik AI. Corrected QT interval prolongation as diagnostic tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1990;13:68–71.

148. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18:199–205.
149. Erwing DJ, Boland O, Nielson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182–185.
150. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiologica.* 1991;46:189–200.
151. Facchini M, Malfatto G, Ciambellotti F, Riva B, Bragato R, Branzi G, Leonetti G. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? *J Hypertens.* 2000;18:763–768.
152. Siscovick DS, Raghunathan TE, Rautaharju P, Psaty BM, Cobb LA, Wagner EH. Clinically silent electrocardiographic abnormalities and risk of primary cardiac arrest among hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94:1329–1333.
153. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse M, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss AJ, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. *Eur Heart J.* 2000;21:1216–1231.
154. MacNeil D, Davis RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1993;72:44A–50A.
155. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. *Circulation.* 1981;64:1167-73. [SEP]
156. Kay GN, Plumb VJ, Aciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983;5:806-17. [SEP]
157. Schwartz PJ, Locati E, Priori SG, Zaza A. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside.* Philadelphia: WP Saunders Co., 1990:589-604.
158. Surawicz B. Dispersion of refractoriness in ventricular arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside.* Philadelphia: WP Saunders Co., 1990:337-385.
159. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4:441–447.
160. Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1080:268–281.
161. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action

potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;14:79–87.

162. Wolk R, Stec S, Kulakowski P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:293–301.

163. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:911–919.

164. Frederiks J, Swenne CA, Kors JA, van Herpen G, Maan AC, Levert JV, Schalijs MJ, Bruschke AV. Within-subject electrocardiographic differences at equal heart rates: role of the autonomic nervous system. *Pflügers Archiv: Eur J Physiol*. 2001;441:717–724.

165. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2003;107:838–844.

166. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, Mikami Y, Adachi T, Ryu S, Miyata A, Katagiri T. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. 2004;37:191–200.

167. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci*. 2003;105:671–676.

168. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Thomas G. Electrophysiologic effects of ranolazine: a novel anti-anginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904–910.

169. Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. *Circulation*. 2003;108:1027–1033.

170. Antzelevitch, C. Drug-induced Channelopathies. In: Zipes, DP.; Jalife, J., editors. *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. 4. W.B. Saunders; New York: 2004. p. 151-157.

171. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced Torsade de Pointes. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24:619–625.

172. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, Ruskin JN, Lipicky RJ, Cantilena LR. Drug-induced Torsade de Pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:475–495.

173. Schmidleitner C, Arzt M, Tafelmeier M, Ripfel S, Fauser M, Weizenegger T, Flörchinger B, Camboni D, Wittmann S, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Fisser C. Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery. *Sleep Med*. 2018;42:13-20.

174. Fisser C, Marcinek A, Hetzenecker A, Debl K, Luchner A, Sterz U, Priefert J, Zeman F, Kohler M, Maier LS, Buchner S, Arzt M. Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep Med.* 2017;33:61-67.
175. Rossi V, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1439-51.
176. Camen G, Clarenbach CF, Stöwhas AC, Rossi VA, Sievi NA, Stradling JR, Kohler M. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:489–496.
177. Alonso-Fernandez A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuno F, Martínez I, Villamor J. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005;127:15–22.
178. Schlatzer C, Schwarz EI, Sievi NA, Clarenbach CF, Gaisl T, Haegeli LM, Duru F, Stradling JR, Kohler M. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnoea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(1):64-70.
179. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:677–85.
180. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8: 981–994.
181. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9: 321–327.
182. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, et al. Mechanical stretch of atrial myocyte monolayer decreases sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase expression and increases susceptibility to repolarization alternans. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2106–2115.
183. Wang Y, Joyner RW, Wagner MB, et al. Stretch-activated channel activation promotes early afterdepolarizations in rat ventricular myocytes under oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296: H1227–H1235.
184. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Böhm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart rhythm.* 2011;8:1436–1443.
185. Virolainen J, Ventila M, Turto H, et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol.* 1995;79: 455–460.
186. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3:282–289.
187. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589 –2594.

188. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension*. 2012;60: 172–178.
189. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1993;44:253–259.
190. Zipes DP, Inoue H. Autonomic neural control of cardiac excitable properties. In: Kulbertus HE, Franck G, eds. *Neurocardiology*. 1988:59-84.
191. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest*. 1982;69:1286-92.
192. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet*. 1984; i :126-31.
193. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *American journal of physiology. Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H1205–1210.
194. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008; 32:1488–1496. ^[1]_{SEP}
195. Zaza A, Malfatto G, Schwartz PJ. Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length. *Circ Res*. 1991;68: 1191–1203.
196. Diedrich A, Jordan J, Shannon JR, Robertson D, Biaggioni I. Modulation of QT interval during autonomic nervous system blockade in humans. *Circulation*. 2002;106: 2238–2243.
197. Baumert M, Schlaich MP, Nalivaiko E, Lambert E, Sari CI, Kaye DM, Elser MD, Sanders P, Lambert G. Relation between QT interval variability and cardiac sympathetic activity in hypertension. *American journal of physiology. Heart Circ Physiol*. 2011; 300:1412–1417.
198. Piccirillo G, Germano G, Quaglione R, Nocco M, Lintas F, Lionetti M, Moise A, Ragazzo M, Marigliano V, Cacciafesta M. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Clin Sci*. 2002;102: 363–371. ^[1]_{SEP}
199. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96: 1557–1565.
200. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res*. 2000;93: 225–235.
201. Baumert M, Smith J, Catcheside P, McEvoy RD, Abbott D, Sanders P, Nalivaiko E. Variability of QT interval duration in obstructive sleep apnea: an indicator of disease severity. *Sleep*. 2008;31: 959–966.
202. Tereshchenko LG, Fetis BJ, Berger RD. Intracardiac QT variability in patients with structural heart disease on class III antiarrhythmic drugs. *J Electrocardiol*. 2009;42: 505–510.
203. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, Andrews ML,

Moss AJ. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 1481–1487.

204. Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, Rajendran PS, Ajijola OA, Nakamura K, So EL, Mahajan A, Shivkumar K, Vaseghi M. Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:174–185.

205. Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ. Delayed afterdepolarizations elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. *Circulation.* 1988; 78:178–185.

206. Vaseghi M, Zhou W, Shi J, Ajijola OA, Hadaya J, Shivkumar K, Mahajan A. Sympathetic innervation of the anterior left ventricular wall by the right and left stellate ganglia. *Heart Rhythm.* 2012; 9:1303–1309.

207. Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2006; 3:108–113.

208. Furlan R, Crivellaro W, Dell’Orto, Gentile E, Piazza S, Pagani MR, Tinelli M, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M. Circadian changes in vascular sympathetic activity in ambulant subjects. *J Hypertens. Supplement: official journal of the international society of hypertension.* 1989;7(6):S30-S31.

209. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81:537-47.

210. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J.* 1995; 8: 222–229. [SEP]

211. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001; 120: 887–893.

212. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II. Central sleep apnea. *Circulation.* 2003; 107:1822–1826.

213. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Yasuda K, Tanigawa T, Takeyasu N, Watanabe S, Yamaguchi I, Aonuma K. Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:882–886.

214. Staniforth AD, Sporton SC, Early MJ, Wedzicha JA, Nathan AW, Schilling RJ. Ventricular arrhythmia, Cheyne–Stokes respiration, and death: observations from patients with defibrillators. *Heart.* 2005;91:1418–1422.

215. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2007;131:1406–1413.

216. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Bradley TD. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during

Cheyne–Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:808–813.

217. Van De Borne P, Mezzetti S, Montano N, Narkiewicz K, Degaute JP, Somers VK. Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity. *American journal of physiology. Heart Circ Physiol*. 2000;279:536–541.

218. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and haemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;96:3450–3458.

219. Arzt M, Harth M, Luchner A, Mulders F, Holmer SR, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1998–2003.

220. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364–367.

221. Johnson KG, Johnson DC. Obstructive sleep apnea is a risk factor for stroke and atrial fibrillation. *Chest*. 2010;138:239.

222. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*. 2007;4:S1-6.

223. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastín J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnea patients. *Europace*. 2010;2:1084– 1089.

224. Schlatzer C, Bratton DJ, Schwarz EI, Gaisl T, Pepperell JCT, Stradling JR, Kohler M. Effect of continuous positive airway pressure therapy on circadian patterns of cardiac repolarization in patients with obstructive sleep apnoea: data from a randomized trial. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4940-4948.

225. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Sleep Med*. 2007;8(5):478-83.

226. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garrat CJ, Woods KL, de Bono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J*. 1996;17:1035–1039.

227. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 920–926.

228. Griffet V, Dalmais E, Luciani JF, Ertzscheid C, Mioulet D, Farhat F, Lantelme P. *Ann Cardio Angéiol*. 2016. pii: S0003-3928(16)30337-7.

229. Hornyak M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*. 1991;114:1281-95.

230. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama T, Watanabe T. Challenges in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology*. 1991;41:1961-6.

231. Kaprilian R, Wickenden AD, Kassini Z, Parker TG, Liu PP, Backx PH. Relationship between K⁺ channel down-regulation and [Ca⁺]_i in rat ventricular myocytes following myocardial infarction. *J Physiol.* 1999;15:229–245.

7. Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe Index
ASV	Adaptive Servoventilation
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardioverter-Defibrillator Device
CSA	Cheyne-Stokes Atmung
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HI	Herzinsuffizienz
ITH	Inspiratory Threshold Load
LQTS	Long-QT-Syndrom
LV	linksventrikulär
MM	Müller Manöver
OA	Oberer Atemweg
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
P _a CO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
P _a O ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PCWP	pulmonaler kapillarer Wedge Druck
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
SA	Sympathikusaktivität
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TDR	Transmurale Dispersion

TpTe	Tpeak-Tend Intervall
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

8. Publikation

8.1 Publikation

Linz D, Denner A, **Illing S**, Hohl M, Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Reil JC, Wirth K, Böhm M. Impact of obstructive and central apneas on ventricular repolarisation: lessons learned from studies in man and pigs. Clin Res Cardiol. 2016;105:639-647.

8.2 Poster und Vorträge

- 04/2014 **80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. - Vortrag:** “Obstructive respiratory events aggravate atrial electrical remodeling after termination of atrial fibrillation.”
Illing S, Denner A, Linz B, Ukena C, Hohl M, Wirth K, Böhm M, Neuberger HR, Linz D
- 04/2014 **80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. - Vortrag:** “Effects of acute and repetitive obstructive respiratory events on ventricular repolarization in a pig model for obstructive sleep apnea.”
Denner A, **Illing S**, Hohl M, Ewen S, Ukena C, Mahfoud F, Wirth K, Böhm M, Neuberger HR, Linz D
- 12/2014 **22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. - Vortrag:** “Obstruktiv respiratorische Ereignisse begünstigen das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach einer elektrischen Kardioversion.”
Linz D, Hohl M, Denner A, **Illing S**, Böhm M
- 12/2014 **22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. - Poster:** “Einfluss akuter und repetitiver obstruktiv respiratorischer Ereignisse auf die ventrikuläre Repolarisation in einem Schweinemodell für Schlafapnoe.”
Linz D, Denner A, **Illing S**, Hohl M, Böhm M
- 10/2015 **2015 – Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Rhythmologie & der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie der Deutschen**

Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. -

Vortrag: “Obstructive respiratory events disturb ventricular repolarization in humans and in pigs by sympathetic dysbalance.”

Linz D, Denner A, **Illing S**, Hohl M, Mahfoud F, Wirth K, Böhm M

9. Dank

Im Rahmen dieser Doktorarbeit möchte ich zunächst meinem Betreuer Dominik Linz danken. Aufgrund eines Blockpraktikums in der Kardiologie wurde ich auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, bei ihm eine Doktorarbeit durchzuführen. Er hat mich stets sehr geduldig begleitet. Zudem danke ich meinen Eltern, dass sie mich immer ermutigt haben, die Arbeit zu beenden auch wenn ich die Hoffnung schon aufgegeben hatte. Eine bessere Motivation hätte es nicht geben können.

10. Lebenslauf - Curriculum Vitae

„Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.“
